

**VŠB – Technická univerzita Ostrava**

**Fakulta elektrotechniky**

**a informatiky**

# **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2012**

**Jan Kubíček**

**VŠB – Technická univerzita Ostrava**

**Fakulta elektrotechniky a informatiky**

**Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství**

**HODNOCENÍ ÚČINNOSTI  
RADIOTERAPIE POMOCÍ KRITÉRIÍ**

**RADIOTHERAPY EFFECTIVITY  
CLASSIFICATION BY CRITERIONS**

**2012**

**Jan Kubíček**

VŠB - Technická univerzita Ostrava  
Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

## Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Jan Kubíček**  
Studijní program: N2649 Elektrotechnika  
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství  
Téma: **Hodnocení účinnosti radioterapie pomocí kritérií  
Radiotherapy Effectivity Classification by Criterions**

Zásady pro vypracování:

1. Seznámení se s postupy a hodnocením radioterapie.
2. Seznámení se s metodami pro získávání patientských dat z radioterapie.
3. Návrh optimalizačních algoritmů BED pro simultánní ozařování dvou objemů.
4. Realizace optimalizačních modelů.
5. Provedení experimentálních ověření na reálných patientských datech.
6. Zhodnocení výsledků.

Seznam doporučené odborné literatury:

1. FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiologie*. 1.vyd. Havlíčkův Brod: TOBIÁŠ s.r.o., 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.
2. GRAY, Robert M., Lee D. DAVISSON. *An Introduction to Statistical Signal Processing*. Cambridge University Press, 2005. 478 s. ISBN 978-0521838603.
3. MELOUN, Milan a Jiří MILITKÝ. *Kompendium statistického zpracování dat*. 2. vyd. Praha: Academia, 2006. 984 s. ISBN 80-200-1396-2.
4. KUNA, P., L. NAVRÁTIL a kol. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Praha: Manus, 2005. 222 s. ISBN 80-86571-09-2.
5. TURZÍK, Daniel. *Matematika III: základy optimalizace*. 3. vyd. Praha: VŠCHT Praha, 2006. 113 s. ISBN 80-7080-363-0.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Marek Penhaker, Ph.D.**

Datum zadání: 18.11.2011

Datum odevzdání: 04.05.2012

doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.  
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.  
děkan fakulty

„Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně. Uvedl jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpal.“

V Ostravě, dne 4. 5. 2012

  
Jan Kubíček

Chtěl bych touto cestou velmi poděkovat vedoucímu mé diplomové práce panu Ing. Marku Penhakerovi, Ph.D. za cenné rady, konzultace a připomínky spojené s vypracováním mého úkolu.

Dále bych chtěl poděkovat panu MUDr. Ing. Jakubu Cvekovi, Ph.D. za odborné konzultace spojené s mou diplomovou prací.

## **Abstrakt**

Diplomová práce se zabývá matematickým aparátem, který popisuje účinky ionizujícího záření na lidský organismus v průběhu radioterapie. Práce se zaměřuje zejména na analýzu a zpracování modelu biologického ekvivalentu dávky označovaného jako BED. Je zde rozebrán návrh modelu BED pro simultánní ozařování dvou objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ . Tento model je testován na reálných historických datech z Fakultní nemocnice s poliklinikou Ostrava. Dále je výstupem predikce maximální možné přípustné dávky, kterou lze aplikovat pacientovi bez rizika zvýšené toxicity organismu.

## **Abstract**

The diploma work deals with a mathematical system which describes effects of ionising radiation on human organism during radiotherapy. In particular, this work focuses on analysing and preparation of a model for a Biological Equivalent Dose which is referred to as "BED". The work suggests the BED model for simultaneous radiation of two volumes:  $tpv_1$  and  $tpv_2$ . This model is tested using real historic data from the University Hospital in Ostrava-Poruba. The outcome of the work is forecast of the maximum permissible dose which can be applied to the patient without increasing toxicity of organism too much.

## **Klíčová slova**

BED, matematická optimalizace, simultánní ozařování, statistická analýza dat, radiobiologické modelování, účinky ionizujícího záření

## **Key words**

BED, mathematical optimising, simultaneous radiation, statistic data analysis, radiology modelling, effects of ionising radiation

## Seznam použitých symbolů a zkratek

BED	Biologický ekvivalent dávky
LQ model	Lineárně-kvadratický model
$N_0$	Původní počet ozařovaných buněk
$N$	Přeživší počet buněk
$\alpha$	Poškození na jednotku dávky [ $\text{Gy}^{-1}$ ]
$\beta$	Poškození na čtverec dávky [ $\text{Gy}^{-2}$ ]
$\gamma$	Dávka, kompenzující proliferaci klonogenních buněk [Gy]
$D$	Aplikovaná dávka v průběhu radioterapie [Gy]
$d$	Aplikovaná dávka pro jednu frakci [Gy]
$T$	Čas, po který dochází k ozařování [dny]
$T_k$	Čas, kdy dochází k depopulaci klonogenních buněk [dny]
$\text{tpv1}$	Primární objem nádoru [ $\text{cm}^3$ ]
$\text{tpv2}$	Sekundární objem nádoru [ $\text{cm}^3$ ]
poměr $V$	Poměr $\text{tpv1}/\text{tpv2}$ [-]
$a1, a2$	Koeficienty optimalizace [-]
$d_1$	Frakční dávka aplikovaná na objem $\text{tpv}_1$ [Gy]
$d_2$	Frakční dávka aplikovaná na objem $\text{tpv}_2$ [Gy]
$D_1$	Celková dávka aplikovaná na objem $\text{tpv}_1$ [Gy]
$D_2$	Celková dávka aplikovaná na objem $\text{tpv}_2$ [Gy]
$\Delta d_1$	Diference predikované od původní dávky $d_1$ [%]
$\Delta d_2$	Diference predikované od původní dávky $d_2$ [%]
$d_{p1}$	Maximální přípustná predikovaná dávka $d_1$ [Gy]
$d_{p2}$	Maximální přípustná predikovaná dávka $d_2$ [Gy]
$k$	Objemový faktor [-]
$V_i$	Ozářený element objemu [ $\text{cm}^3$ ]
$d_i$	Aplikovaná dávka na objem $V_i$ [Gy]
PTV	Celkový cílový objem [ $\text{cm}^3$ ]
GTV	Vnitřní část nádoru [ $\text{cm}^3$ ]
$T_p$	Doba zdvojnásobení repopulace u karcinomu hlavy a krku
$n$	Počet frakcí [-]

# **OBSAH**

<b>1. ÚVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. RADIOBIOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ</b>	<b>1</b>
2.1 Lineárně-kvadratický model	1
2.2 Biologická ekvivalentní dávka - BED	3
2.3 Frakcionace v praxi	3
2.4 Ekvivalentní uniformní dávka EUD	4
<b>3. POSTŘEHY K BĚŽNÉ TKÁŇOVÉ TOLERANCI</b>	<b>6</b>
3.1 Citlivost buněk	6
3.2 Snášlivost je stochastický pojem	6
3.3 Význam času při ozařování	7
3.4 Výzkum tolerance tkání	8
<b>4 AKUTNÍ REAKCE NA OZAŘOVÁNÍ SLIZNIC A HLTANU: PŘÍPUSTNÉ DÁVKY U POZMĚNĚNÝCH DĚLENÝCH REŽIMŮ</b>	<b>9</b>
4.1 Materiály a metodika	10
<b>5. VLIV ZMĚNY PARAMETRŮ NA CITLIVOST LQ MODELU</b>	<b>12</b>
5.1 Úvod	12
5.2 Materiály a metodika	13
5.3 Výsledky	15
<b>6. ANALÝZA DAT Z Fakultní nemocnice s poliklinikou</b>	<b>18</b>
<b>7. OPTIMALIZACE MODELU BED PRO SIMULTÁNNÍ OZAŘOVÁNÍ</b>	<b>19</b>
7.1 Metoda největšího spádu	19
7.2 Algoritmus optimalizace	20
<b>8. NÁVRH MODELU BED</b>	<b>21</b>
8.1 Vážený součet	21
8.1.1 Histogram a krabicový graf modelu BED pro simultánní ozařování	21
8.2 Vývoj modelu BED pro stanovení maximální přípustné dávky	23
8.2.1 Ukázka vývoje modelu BED pro dva pacienty:	23
8.3 Predikované dávky d1 a d2	24
8.3.1 Histogramy pro predikované dávky:	24
8.3.2 Kvantilové a deskriptivní charakteristiky pro predikované dávky d1 a d2	26
8.3.3 Test normality pro predikované dávky d1 a d2	27
8.3.4 Kvantilově - kvantilové grafy (Q - Q plot)	28
8.3.5 Pravděpodobnostní grafy pro predikované dávky d1 a d2	29

8.4 Stanovení teoretických diferencí dávek pro simultánní ozařování:	31
8.4.1 Krabicové grafy pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$	31
8.4.2 Deskriptivní charakteristiky pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$	32
<b>9. Vliv velikosti objemů <math>tpv_1</math> a <math>tpv_2</math> v modelu BED</b>	<b>33</b>
9.1 Návrh modelu $BED=f(TPV_1, TPV_2, d_1, d_2, T)$	33
9.2 Stanovení parametrů modelu BED	33
9.2.1 Výstupy optimalizace	34
9.3 Vývoj modelu BED pro stanovení maximální přípustné dávky	35
9.3.1 Dvě ukázky vývoje modelu BED	35
9.3.2 Andrews plot pro vývoj modelu BED	36
9.4 Predikované dávky $d_1$ a $d_2$	37
9.4.1 Histogramy pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$	37
9.4.2 Deskriptivní a kvantilové charakteristiky pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$	39
9.4.3 Test normality pro dávky $d_1$ a $d_2$	40
9.4.4 Q Q grafy a pravděpodobnostní grafy pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$	40
9.5 Stanovení difference od původních dávek	43
9.5.1 Krabicové grafy a popisné charakteristiky pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$	43
Funkční závislost poměru objemů na koeficientech $a_1$ a $a_2$	44
9.6.1 Rozložení poměru objemů $tpv_1/tpv_2$	45
9.6.2 Funkční závislosti pro koeficienty optimalizace $a_1$ a $a_2$	46
<b>10. Testování modelu BED na pacientských datech DATECH</b>	<b>48</b>
10.1 Testovací data	48
10.2 Výpočet modelu BED	49
<b>ZÁVĚR</b>	<b>52</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b>	<b>53</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b>	<b>54</b>



## 1. ÚVOD

Diplomová práce se zabývá odvozením a popisem parametru BED pro simultánní ozařování dvou objemů  $tpv1$  a  $tpv2$ . Parametr BED je zde řešen jako vážený součet příspěvků, odpovídajících ozařovaným objemům  $tpv1$  a  $tpv2$ . Parametr BED je kalkulován na základě matematické optimalizace tak, aby jeho hodnoty spadaly pod hranici 61 Gy. Výpočet parametru BED je proveden na historických patientských datech z Fakultní nemocnice v Ostravě.

Součástí analýzy je stanovení maximální možné výše přípustných aplikovaných dávek, při kterých se předpokládá, že parametr BED nepřekročí tzv. šedou zónu. Tímto údajem je zjištěna predikce tolerovatelných dávek s přínosnou toxicitou organismu.

## 2. RADIOBIOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ

Radiobiologické účinky ozařování na buňky a tkáň závisí především na absorbované dávce, druhu záření, druhu buněk v tkáni a na časových faktorech. Tyto obecně složité závislosti byly měřeny v řadě radiobiologických experimentů a ověřovány na klinických studiích, především v radioterapii. Vznikla přirozená snaha popsat tyto empirické závislosti pomocí matematických modelů, které by vyjadřovaly závislost radiobiologické odezvy tkáně na velikosti dávky  $D$ , její časové distribuci a vlastnostech ozařované tkáně. Modely, které by umožňovaly srovnat a analyzovat různá radiobiologická data a predikovaly buněčné přežití na základě fyzikálních aspektů (druh a energie kvant záření) a biologických vlastností buněk a tkání (radiosenzitivita, reparační mechanismy). Jedná se především o numerické vyjádření přežívajícího počtu buněk  $N$  z původně ozářeného počtu  $N_0$ .

Zásadní pokrok v radiobiologickém modelování nastal v 80. letech, kdy na základě podrobnějších mikrodozimetrických měření a vyhodnocování chromozomových aberací byl vyhodnocován tzv. Lineárně-kvadratický model - LQ model. Tento postup již není čistě empirický, ale vychází z rozboru mechanismu procesu poškození a usmrcení buněk na subcelulární a molekulární úrovni. Parametry tohoto modelu (koeficienty  $\alpha$ ,  $\beta$  a časové faktory) lze odvodit z naměřených dat (experimentálních a klinických), čímž lze v rámci jednoho modelu odlišit chování a odezvy různých druhů tkání. LQ model se používá především pro deterministické radiační účinky, avšak implicitně leží i v základech účinků stochastických.[1]

### 2.1 Lineárně-kvadratický model

Deterministický radiační účinek, spočívající ve zničení co největšího počtu buněk, je zapříčiněn především zlomem obou vláken DNA v jádrech buněk. Zlom jednoho řetězce DNA může být snadno reparován, jedná se o subletální poškození a buňka přežívá. Zlom obou vláken DNA je již obtížně reparaovatelný, dochází k letálnímu poškození a buňka zaniká. [1]

Jedná se o pravděpodobnost:

$$N = N_0 e^{-\langle \text{pravděpodobnost letálního poškození buněk} \rangle} \quad (1.0)$$



obr 1. Vliv ozáření na buňky

[1]

Dvojitý zlom DNA může nastat dvěma způsoby:

**$\alpha$  proces** - Zásah jedné ionizující částice, která zlomí obě vlákna DNA (projevuje se především u hustě ionizujícího záření, avšak i u řídky ionizujícího záření), mohou sekundární elektrony poškodit obě větve DNA. Počet ireverzibilně poškozených buněk je zde přímo úměrný dávce - lineární závislosti na dávce  $D$ . Je-li počáteční počet buněk  $N_0$ , pak po ozáření bude možno počet přežívajících buněk vyjádřit vztahem:

$$N = N_0 e^{-\alpha D}, \quad (1.1)$$

kde  $\alpha$  je poškození na jednotku dávky. Hodnoty koeficientu  $\alpha$  se pohybují v rozmezí  $0,1 \div 0,8 \text{ Gy}^{-1}$

**$\beta$  proces** - Časově blízké zásahy dvou nezávislých ionizujících kvant, přičemž každé z nich zlomí jedno vlákno DNA. Počet radiačně poškozených buněk je zde přímo úměrný dávce - kvadratická závislost na dávce  $D$ . Tento fakt je vyjádřen příslušným exponenciálním zákonem

$$N = N_0 e^{-\beta D^2}, \quad (1.2)$$

kde  $\beta$  je poškození na čtverec jednotky dávky. Koeficient  $\beta$  nabývá pro lidské buňky hodnot  $0,01 \div 0,1 \text{ Gy}^{-2}$ .

Celková pravděpodobnost přežití buňky je dána součinem těchto dílčích pravděpodobností, což vede k výslednému exponenciálnímu zákonu:

$$N = N_0 e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.3)$$

Závislost buněčného přežití na dávce se standardně vyjadřuje pomocí křivky přežívající frakce buněk  $\frac{N}{N_0}$  v semilogaritmickém měřítku:

$$-\ln\left(\frac{N}{N_0}\right) = \alpha D + \beta D^2 \quad (1.4)$$

V aplikacích LQ modelu se často zavádí poměr  $\frac{\alpha}{\beta}$  [Gy], při kterém je poškození  $\alpha$  mechanismem stejné jako  $\beta$  mechanismem. V grafickém vyjádření hodnota poměru  $\frac{\alpha}{\beta}$  charakterizuje zakřivení grafu závislosti přežívající frakce buněk  $\ln\left(\frac{N}{N_0}\right)$ . Hodnoty  $\frac{\alpha}{\beta}$  na relativním zastoupení fází buněčného cyklu. Pro rychle dělící se buňky je poměr  $\frac{\alpha}{\beta} \sim 10$  [Gy]. [1]  
Pro normální (pozdně reagující tkáň) je tento poměr  $\frac{\alpha}{\beta} : 2 \div 4$  [Gy]. [1]

## 2.2 Biologická ekvivalentní dávka - BED

Logaritmická efektivita ozáření E je úměrná celkové dávce D s koeficienty  $\alpha$  a  $(1 + d \frac{\alpha}{\beta})$ . Právě tento druhý koeficient vyjadřuje vztah biologického účinku k frakcionaci dávky a poměru  $\frac{\alpha}{\beta}$  dané tkáně. Pro vyjádření závislosti biologického účinku záření na frakcionaci dávky se zavádí odvozená biofyzikální veličina BED:

$$BED = \frac{E}{\alpha c} = D \left(1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}}\right) \quad (1.5)$$

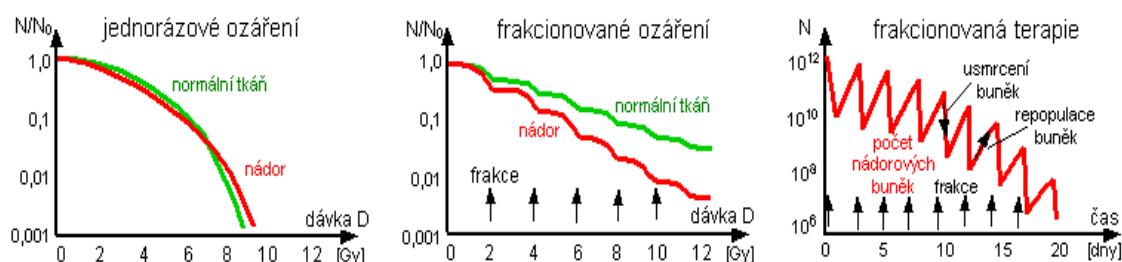
Lze také říci, že BED je dán jako (fyzikální dávka) \* (koeficient úměrnosti). Tento koeficient úměrnosti  $(1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}})$  je biologický účinek ozáření a závisí na poměru  $\frac{\alpha}{\beta}$  a na frakcionaci pro konkrétní ozařovanou tkáň. Konkrétní hodnoty BED se vyjadřují v dávkových jednotkách [Gy]. Koncepce BED má především význam pro vzájemné porovnávání účinků různých frakcionačních režimů: celková dávka  $D_1$  aplikovaná v  $n_1$  frakcích  $d_1$  dává stejný ekvivalentní biologický efekt jako dávka  $D_2$  v  $n_2$  frakcích velikosti  $d_2$  pokud vede ke stejné hodnotě BED.[1]

## 2.3 Frakcionace v praxi

Stejná radiační dávka aplikovaná za kratší čas při vyšším dávkovém příkonu má větší biologickou účinnost. Z radiologického hlediska by bylo nejúčinnější jednorázové ozařování daného ložiska jednou dávkou velikosti několika desítek Gy. Problémem by byla vysoká akutní

radiotoxicita pro okolní zdravé tkáně. Proto je nutné kurativní radiační dávku rozdělit do většího počtu menších částí - frakcí. Vhodnou frakcionací lze dosáhnout toho, že v časovém intervalu mezi frakcemi dochází k částečné reparaci a regeneraci zdravé tkáně, která je pak schopna tolerovat zatížení další dávkou. Tím se současně zvýší i tolerance nádorových buněk, takže je nutné zvýšit dávku do nádorového ložiska.

Nejobvyklejší frakcionace je normofrakcionace a spočívá v aplikaci 2Gy 1krát denně, 5krát týdně po dobu 5 - 8 týdnů. Celková dávka je cca 60 - 80 Gy. Z radiobiologického hlediska optimální frakcionační schéma závisí na druhu nádoru, zda je pomaleji nebo rychle rostoucí. U rychle rostoucích nádorů se používá tzv. hyperfrakcionace, která se aplikuje v menších dávkách - cca 1,2 Gy. Vedle pravidelných dávek, které jsou součástí frakcionačních režimů, se někdy aplikují přídatné či dodatečné dávky tzv. Boost - dosycení. Důvodem aplikace Boost může být zlepšení lokální kontroly nádoru s ohledem na individuální podmínky nádoru a okolních tkání, nebo když ze zdravotních důvodů pacienta neproběhne celá ozařovací série dle časového plánu. Speciální technikou je tzv. konkomitantní Boost, kdy při hyperfrakcionované radioterapii se sekvenčně aplikují dvě dávky denně: jedna na celkový cílový objem PTV a druhá pouze na vnitřní část GTV obsahující makroskopický objem vlastního nádoru. Navyšuje se tak dávka v tom podobjemu PTV, v němž je vyšší riziko recidivy. [1]



obr 2. Průběh ozařování

[1]

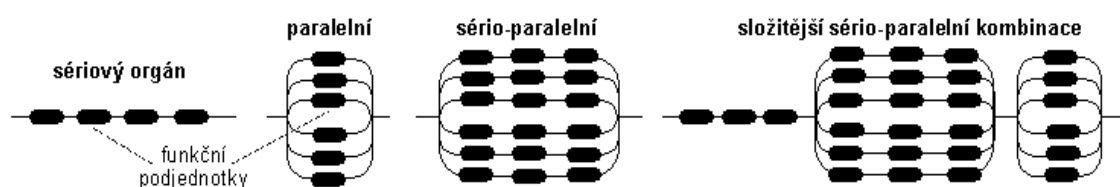
## 2.4 Ekvivalentní uniformní dávka EUD

Ekvivalentní dávka EUD přepočítává efekt jednotlivých ozáření subobjemů  $V_i$  parciálními dávkami  $d_i$  na rovnoměrné (uniformní) ozáření celého orgánu:

$$EUD = \left( \sum_{i=1}^N V_i d_i^k \right)^{\frac{1}{k}} \quad (1.6)$$

Parametr  $k$  popisuje tzv. objemový efekt. Tento parametr nabývá hodnot  $0 \div 1$ , paralelní orgány s velkým objemovým efektem mají větší hodnotu  $k$  než sériové orgány s malým objemovým efektem.

**Objemový faktor** - popisuje objemovou distribuci radiační dávky - velikost ozářeného objemu (Radiated Volume). Na buněčné úrovni je účinek dán především velikostí dávky, stejně je tomu dáno u lokálních tkáňových účinků. Proto u orgánů se sériovým uspořádáním funkčních částí (mícha, jícen, střevo, zrakový nerv) je výsledný radiobiologický dopad závislý na maximální lokální dávce. Při vysoké lokální dávce může být sériový orgán "radiačně" přerušen s nevratným poškozením jeho funkce. Naproti tomu objemové orgány s paralelním uspořádáním funkčních částí (plíce, játra apod.) dobře tolerují vysoké lokální ozáření, třeba i nad 80 Gy. Avšak i poměrně slabší ozáření cca 30 Gy celého jejich objemu může výrazně porušit jejich funkci - výsledný orgánový účinek je závislý na průměrné dávce na celý orgán. [2]



obr 3. Struktura sériových a paralelních orgánů

[2]

### 3. POSTŘEHY K BĚŽNÉ TKÁŇOVÉ TOLERANCI

U každého nového pacienta radiační onkolog věnuje pozornost věcem, které může v léčbě zhoubných onemocnění ovlivnit. Proto se jeho pozornost obvykle soustředí na objem a dávku. Nevýhodou otázek objemu a dávky je, že silně přispívají k rizikům radiačního poškození. Hlavní předpoklad pro úspěšnou léčbu je maximalizace potlačení objemu nádoru a minimalizace poškození zdravé tkáně. [3]

#### 3.1 Citlivost buněk

Tou skutečně nejdůležitější proměnnou je reakce na léčbu, a to jak nádorových buněk, tak zdravých buněk. Pokud jsou nádorové buňky skutečně citlivé, je poměrně malý rozdíl v tom, jak je léčba podávána, pokud jde o frakcionaci. Naopak, pokud jsou buňky opravdu odolné, také se moc nemění. Na druhé straně, protože nemáme žádný bezprostřední způsob hodnocení těchto parametrů u jednotlivce, je tendence je upozadit a zaměřit se na dávku a objem, což jsou aspekty, které se dají vysvětlit a naložit s nimi.

V oblasti, kde dominují buněčné poměry  $\frac{\alpha}{\beta}$  jako hlavní koncepce tolerance, je třeba položit si otázku: „Jaké jsou specifické buňky v orgánu nebo tkáni, které jsou opravdu kriticky důležité pro schopnost orgánu nebo tkáně odolat radioterapeutické zátěži?“ Na tuto otázku neexistuje jasná odpověď, jak by se dalo předpokládat. U některých orgánů to budou parenchymální buňky. U jiných se jimi může ukázat cévní endotel. U dalších se může stát, že kritickou dílčí populací buněk jsou ty, které se dokáží postarat o repopulaci, tedy "kmenové" buňky“. Ve skutečnosti to může být nějaká kombinace, protože záření si nevybírá. V nervovém systému může být buněčná smrt velmi pomalá a repopulace je u dospělých relativně nepatrná; kromě toho pokud cévní zásobení zůstává neporušeno, může to trvat dlouho, než se zranění projeví prostřednictvím apoptózy a buněčné smrti. Důležité je, že  $\frac{\alpha}{\beta}$  poměry představují odraz specifických typů buněk. [3]

#### 3.2 Snášlivost je stochastický pojem

Tkáňová snášlivost je v podstatě konceptem pravděpodobnosti. Existuje jmenovatel pro počet pacientů léčených určitým frakčním schématem nebo dávkou, a tam jsou prvky (čitatel), které jsou uznávány jako funkce doby následného sledování. U pacienta nevíme, jaká je tolerance, protože nemáme žádný způsob, jak ji spolehlivě u jednotlivců předpokládat. Naše celá představa o snášlivosti je založena na tom, co "typický" pacient může dobře snést ve smyslu dávky a objemu, aniž by u něj došlo k vážnému poranění; opomíjíme však zásadní skutečnost, že každý pacient je jedinečný. Pokud se počítá s rozložením snášlivosti ve tvaru zvonu, otázka je, zda je zvonové rozložení široké a prostorné nebo úzké a strmé.

V některých případech byli léčeni za použití konvenčního plánování vybraní pacienti s rakovinou plic až 86 Gy bez zjevně vyššího přežití. Tito pacienti byli neresekovatelnými a s relativně malým objemem malignity byli ve vynikajícím stavu a minimální kuřáckou anamnézou; kromě toho nevysvětlitelně neměli akutní příznaky při 60 Gy, 70 Gy, a dokonce ani při 80 Gy. Snášlivost nelze měřit pouze podle objemu, dávky, a frakcionace. Více není nutně lépe, a nemělo by se předpokládat, že to bude lepší, pokud jde o výsledek. Nedávné zkušenosti s transplantací kostní dřeně a vysokodávkovou chemoterapií u pacientek s karcinomem prsu tento fakt důrazně podtrhují. [3]

### 3.3 Význam času při ozařování

Podmínkou *sine qua non* v případě nemoci z ozáření po dlouhém intervalu následujícím po léčbě (měřeno v několika letech) je ztráta buněk a atrofie orgánů. Po aplikaci ozařování buňky umírají. Kinetika umírání buněk není dosud v plné míře objasněna, nicméně může být rychlá nebo pomalá. V případě orgánů a systémů tkání, které se obecně vyznačují „pomalou regenerací“, může trvat až několik let, než se nemoc projeví. Jakmile to nastane, významným příznakem je atrofie orgánu resp. tkání, které byly vystaveny ozařování. Ve většině případů atrofie souvisí s funkční degradací příslušného orgánu.

V některých případech je složité hodnotit snížení funkčnosti. V případě svalu lze atrofie často rozpoznat jednoduchou kontrolou. Na druhé straně, pokud tímto orgánem je srdce, může trvat několik let, než se jeho funkčnost sníží do té míry, že si fyziologických symptomů všimne lékař. Pojem „radiační perikarditida“ je v zásadě chybný, přestože zpočátku může mezi rané projevy problémů se srdcem patřit perikardická efúze. Z dlouhodobého hlediska však srdce trpí pankardiomyopatií a dochází k dlouhodobému poklesu svalové hmoty. Navíc je v současnosti do jisté míry spolehlivě potvrzeno, že na koronární artérie mohou mít vliv vysoké dávky ozařování, což dále oslabuje funkčnost srdce. V této souvislosti je třeba podotknout, že může trvat několik let, než se některé z těchto příznaků projeví.

V případě nervového systému se neočekávají progresivní dlouhodobé škodlivé účinky dříve než během jednoho roku. Při následných kontrolách jsou však příznaky mnohem zřejmější. Pokud se objeví fokální abnormalita, první myšlenkou často bývá, že se vrátila rakovina, protože se tato abnormalita týká léčené oblasti, kde byla původně rakovina. S postupem času po dokončení léčby, když nejsou vidět jasné důkazy růstu, je téměř nevyhnutelné učinit závěr, že se jedná o nemoc související s léčbou.

Pozdní nemoc je mimořádně pomalá na to, aby se projevila v nervovém systému. Velké samostatné dávky představují hrozbu pro normální tkáň – buď přímo zničí buňky nebo způsobí opožděně apoptotidu. Každopádně je definitivním projevem nemoci z ozáření ztráta buněk a atrofie. Pokud dojde ke zničení většího počtu buněk a repopulace nenastane, dojde k funkčním poruchám orgánu. A tyto funkční poruchy se jednoduše více projeví v případě dlouhodobějšího sledování. [3]

### 3.4 Výzkum tolerance tkání

Klinická studie tolerance běžné tkáně představuje výzkumnou činnost, je časově náročná a vyžaduje pečlivé zdokumentování. Koncepce křivky NTCP je správná, nicméně jsou zapotřebí skutečně spolehlivé údaje. Tyto údaje závisejí na posouzení pacienta z hlediska výše uvedených problémů a rovněž na kvantitativním posouzení dávky a objemu. Abychom mohli vytvořit smysluplné křivky na základě přiměřeného množství skutečných událostí, potřebujeme velký počet pacientů. Prozatím musí kliničtí onkologové specializující se na ozařování vycházet ze svého „úsudku“, protože k rozhodování na základě podkladů budou chybět spolehlivé údaje.

Obhajoba eskalace dávek je obhajobou moderního výzkumu, nikoliv standardní praxe. Takový výzkum vyžaduje institucionální schválení revizní radou a konsensus týkající se formy výzkumu, protože pacienti samozřejmě potřebují vědět, že se jedná o předčasné sledování a že jsou součástí statistické skupiny pacientů, kteří jsou aktivně studováni. To vše potřebuje čas. Navíc, pokud by se v konečném důsledku těchto vysokých dávek objevily závažné nemoci z ozařování, je třeba se koncentrovat na velký počet pacientů, kteří jsou již k dispozici a u kterých se pravděpodobně v důsledku předčasně aktivované léčby rozvinou tyto komplikace ještě před příslušným dlouhodobým sledováním. Potenciální dopad těchto událostí na zbytek radiační onkologie je z hlediska lékařsko-právních důsledků a doporučení pacientů naprosto zřejmý.[3]



#### **4. AKUTNÍ REAKCE NA OZAŘOVÁNÍ SLIZNIC A HLTANU: PŘÍPUSTNÉ DÁVKY U POZMĚNĚNÝCH DĚLENÝCH REŽIMŮ**

Během posledních 15 let se zjistilo, že k léčbě tumorů je výhodnější použít režim ozařování s celkově kratší dobou radioterapie, než je běžně používaných 6 - 7 týdnů. Tím se zabrání "akcelerovanému repopulování" tumorů v průběhu léčby. To platí především při léčbě karcinomu hlavy a krku a rovněž pro další typy karcinomů. Rovněž se zjistilo, že plánování a realizace kratších režimů léčby je složitější. Důvodem je skutečnost, že se dávky mohou dostat na mez akutních reakcí, kdy v důsledku neléčených akutních reakcí může dojít k „následným pozdním reakcím“ s kinetikou, kde není charakteristika pro skutečné pozdní komplikace.

Přestože na každé modelování akutní reakce sliznice je třeba nahlížet s obezřetností, jelikož velká část biologického procesu zůstává neobjasněnou, je třeba se pokusit, predikovat jakýmsi způsobem netolerovatelný režim, který by měl být zahrnut do nového protokolu.

Je možno identifikovat celkovou dávku (nebo předepsání dávky, jako je např. ERD, BED nebo denní dávka), při jejímž překročení se akutní morbidita dostane nad akceptovatelnou úroveň? Lze tímto směrem pokročit dále ještě před tím, než budeme dokonale znát biologické procesy, jež mají za důsledek sledovaný rozsah reakce běžné sliznice? Na základě prostudování celé řady frakčních režimů, a to včetně těch, které byly jednoznačně neakceptovatelné, i těch, které byly do jisté míry přijatelné, se navrhuje k tomuto účelu jednoduchý předběžný rámec. Jelikož se jednotlivé režimy léčby srovnávají velmi obtížné, nebudou klasifikovány podle průběžné stupnice. Jednotlivé režimy budeme zařazovat do dvou kategorií: "netolerovatelné" a "tolerovatelné". "Netolerovatelné" režimy vycházejí z dále publikovaných zpráv. Tolerovatelné režimy představují širší kategorii, která se hůře klasifikuje – často se však tyto režimy označují jako „náročné, nicméně tolerovatelné“. U celé řady režimů se zjistilo, že jsou dostatečně tolerovatelné a nejsou nijak v rozporu s mukózními reakcemi. Jedná se např. o 30 frakcí 2 Gy v 6 týdnech aplikovaných v oblasti úst resp. hltanu.

Hlavním problémem radiační mukozitidy je to, že neexistuje univerzální klasifikační systém a že výskyt a rozsah představují měřítko repopulace klonogenních buněk sliznice, avšak ne vždy korelují s nepříznivými symptomy. Dále se liší podle místa, které je ozařováno (ozařování úst se liší od hypofaryngálního ozařování), velikosti povrchu sliznice v léčeném objemu a na použitém postupu (konizace, klínové pole, všechna pole ozařována každý den atd.). Navíc krátké přerušení ozařování nedokáže účinně eliminovat nebo zmírnit radiační mukozitidu, a to přesto, že je zkoumána celá řada postupů.

Nepříznivé akutní symptomy (interference s polykáním a mastikací, méně často s dýcháním) nahrazují akutní reakce, které znepokojují jak pacienty, tak lékaře. Proto hospitalizace, intravenózní stravování, gastrostomie, tracheostomie a přerušení léčby představuje přiměřené

nepřímé měřítko akutní reakce s výhradou, že zajisté existují jiné odchylky tolerance a práh pro zásah v případě akutní toxicity pacienta. I tato měřítka jsou však subjektivní do té míry, že nebudou používána, pokud příslušné vybavení není k dispozici. [4]

#### **4.1 Materiály a metodika**

- Průměrná intrinsická radiosenzitivita bazálních buněk sliznice:  $\alpha$ .
- Poměr intrinsické radiosenzivity a schopnosti obnovení stejných buněk a tkání:  $\alpha/\beta$ .
- Počáteční doba kompenzační proliferace ve sliznici v ústech člověka v průběhu multifrakční radioterapie:  $T_k$ .
- Doba zdvojnásobení  $T_p$  kompenzační proliferace v průběhu fází, kdy je definována reakce degenerace buněk sliznice (předpokládá se, že průměrná hodnota od okamžiku  $T_k$  do konce ozařování je konstantní).

Tyto čtyři parametry definují konkrétní navržený model. Jakmile budou k dispozici další informace, lze každý z těchto parametrů později upřesnit. Jedná se tedy o model, který je průběžně testován. První tři z uvedených čtyř základních parametrů mají relativně spolehlivý základ. Čtvrtý parametr představuje předpokládanou dobu zdvojnásobení. Nejedná se o nijak zvlášť přesné hodnoty, nicméně představují jisté integrované či průměrné hodnoty, které lze flexibilně použít během ozařování po dobu několika dnů při stanovení míry buněčné degradace ve sliznici, účinku léčení díky regeneraci a migraci. Z biopsie sliznice úst lidí spolehlivě vyplývá, že počáteční doba  $T_k$  je 7 dní, hodnoty  $\alpha$  a  $T_p$  nemusí být konstantní ani jedinečné – jedná se o zprůměrované hodnoty představující integrál po celou dobu ozařování.[4]

## Výsledky výzkumu

Režim	Tk=10d					Tk =7d						Tk = 5d						
	Tp=1 d 1.5 d			2d	2.5 d	3d	1d	1.5 d	2d	2.5 d	3d	1d	1.5 d	2d	2.5 d	3d		
Vyhodnocení																		
(1) 66 Gy b.i.d./24 d	51.5	60.7	65.3	68.1	70.0	45.5	56.8	62.4	65.7	68.0	41.6	54.1	60.4	64.2	66.7	N		
(2) 75 Gy,1.5 Gy b.i.d.	42.7	57.2	64.5	68.8	71.7	36.7	53.2	61.5	66.5	69.8	32.8	50.6	59.9	64.9	68.4			
(3) HARDE 76 Gy	41.4	56.7	64.2	68.7	71.8	35.5	52.6	61.2	66.4	69.8	31.5	50.0	59.2	64.8	68.5	N		
(4) EORTC 22851	40.0	54.5	61.7	66.1	69.0	34.0	50.5	58.8	63.7	67.0	30.1	47.9	56.8	62.1	65.7	N		
(5) 70 Gy(2 Gy)/5 w	36.5	52.3	60.2	65.0	68.2	30.5	48.4	57.3	62.6	66.2	26.6	45.7	55.3	61.3	64.9	N		
Spíše tolerovatelné režimy:																		
(6) HARDE 73.2	29.1	47.2	56.2	61.5	65.1	23.5	43.3	53.2	59.1	63.1	19.5	40.6	51.2	57.5	61.8			
(7) 70 Gy/7 w = 46 d	12.7	36.5	48.4	55.5	60.2	6.8	32.5	45.4	53.1	58.3	2.8	29.9	43.4	51.5	56.9			
(8) 66 Gy at 44 d																		
	11.9	34.3	45.5	52.3	56.8	5.9	30.4	42.6	49.9	54.8	2.0	27.7	40.6	48.3	53.5	OK		
(9) 66 Gy at 39 d	21.8	40.9	50.5	56.2	60.1	15.8	37.0	47.5	53.9	58.1	11.9	34.3	45.3	52.3	56.8	OK		
(10) CHART/11d	59.1	60.1	60.6	60.9	61.1	53.9	56.2	57.6	58.5	59.1	49.2	53.5	55.7	57.0	57.8			

**tab 1. Evidentně netolerovatelné a evidentně tolerovatelné režimy**

N – Netolerovatelný režim

Závěr je, že lze jednoznačně rozlišovat mezi režimy, které byly klinicky neakceptovatelné (prvních 5 řádků), a spíše standardními a umírněnými režimy v druhé polovině tabulky (řádky 6-10).[4]

Druhým závěrem je, že nepřiměřeně nízké hodnoty BED, kdy se předpokládá  $T_p = 1$  nebo 1.5 dní ve standardním režimu léčby 70 Gy/7 týdnů (a u některých jiných režimů), naznačují, že tyto rychlosti repopulace nejsou skutečně relevantní.[4]

## 5. Vliv změny parametrů na citlivost LQ modelu

Zde bude věnována pozornost každému ze šesti parametrů v lineárně-kvadratickém časově závislém vzorci a bude se testovat výsledek změny jednotlivých parametrů o konkrétní hodnotu, tedy  $\pm 10\%$  biologicky účinné dávky pro tumor (Biologically Effective Dose = BED) (celkem tedy o  $\Delta = 20\%$ ) pro každý parametr, který se používá v obvyklém klinickém výpočtu celkové dávky BED.

### 5.1 Úvod

Přestože je velikost frakce v radioterapii stále obvykle 2 Gy nebo 1.8 Gy, ostatní velikosti frakcí jsou již méně obvyklé. K porovnání těchto režimů léčby společně s ostatními resp. se standardními režimy léčby se používá lineárně-kvadratický vzorec (LQ), přičemž se využívají parametry, které byly zpravidla odsouhlaseny během posledních 25 let. Poslední dobou se objevují dotazy, nakolik jsou takto odhadnuté "biologické" ekvivalence citlivé na změny parametrů LQ.

Obvykle se hodnoty BED přepočítávají na biologické ekvivalenty celkové dávky frakce 2 Gy. Tyto zjednodušené biologicky ekvivalentní dávky se nazývají buď EQD2, což označuje ekvivalentní celkové dávky ve frakcích 2 Gy (toto označení zavedla ve svých kurzech European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), nebo NTD, což znamená normalizované celkové dávky, které jsou normalizovány na frakce 2 Gy. Tato označení jsou snáz pochopitelná a používají se častěji než dávky BED u Gy10 nebo Gy3. Nicméně se nejedná o „biologicky účinné dávky“, které jsou označovány zkratkou BED: skutečné dávky BED jsou přesně definovány následovně: Celková fyzikální dávka  $\times$  relativní účinnost.

Jelikož podle definice je dávka  $BED = \text{celková dávka} \times RE$ , kde relativní účinnost  $RE = (1 + \frac{d}{\alpha})$ , znamená to, že celková dávka  $= \frac{BED}{RE}$ . Proto ekvivalentní celkovou dávku ve frakcích 2-Gy lze pro libovolnou dávku BED určit tak, že se dávka BED vydělí relativní účinností RE pro frakce 2-Gy, přičemž se k tomu použije příslušný poměr  $\frac{\alpha}{\beta}$ .

Jednoduché příklady lze použít pro většinu druhů tumorů (s výjimkou prostaty). Dělí se dávka BED v Gy10 hodnotou  $(1 + 2/10) = 1,2$ . U pozdních komplikací (s výjimkou CNS) se vydělí hodnota BED v Gy3 hodnotou  $(1 + 2/3) = 1,667$ . Pro různé poměry  $\frac{\alpha}{\beta}$  odpovídající různým typům tkáně jsou zjištěny různé hodnoty. [5] [6]

## 5.2 Materiály a metodika

Hodnota BED v jednoduchém aritmetickém LQ modelu s jednoduchým dvoufázovým časovým faktorem (nulová populace do okamžiku  $T_k$ , potom konstantní čas  $T_p$  na zdvojnásobení do konce ozařování) je:

$$BED = nd \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - \frac{\ln(2)}{\alpha T_p} (T - T_k) \quad (1.7)$$

[5]

V tomto vzorci představuje  $n$  a  $d$  počet frakcí a jejich velikost v Gy. Jedná se o vstupní faktory, které společně indikují celkovou dávku. Bezprostředně následuje pět biologických parametrů. Výchozí hodnoty těchto parametrů jsou voleny empiricky na základě zkušeností - platí pro tumory hlavy a krku a pravděpodobně také pro ostatní karcinomy. Tyto parametry byly v zásadě testovány na základě porovnání s příslušnými změnami provedenými onkology - odborníky na ozařování v důsledku toho, že první soubory celkových dávek BED pro eskalované režimy léčby byly poněkud vyšší, takže následně byly sníženy.

### Parametry:

$\frac{\alpha}{\beta}$ : Poměr lineární a kvadratické radiosensitivity ( $\text{Gy}^{-1}/\text{Gy}^{-2}$ ) – původně 10 Gy

T: Celková doba trvání ozařování (ve dnech, přičemž první den = den 0, nikoliv den 1) – celkem 32 dní

$T_k$ : Datum zahájení repopulování příslušné tkáně, původně 21 dní

$\alpha$ : Koeficient radiosensitivity nevratného poškození ( $\ln$  usmrcených buněk na Gy), původně  $0.35 \text{ Gy}^{-1}$

$T_p$ : Doba zdvojnásobení populace u karcinomu hlavy a krku po uplynutí doby  $T_k$  (před  $T_k$  to bylo nekonečno) – původně 3 dny

Testovací plán ozařování hlavy a krku byl zvolen z optimálního ozařování prováděného jednou denně, pět frakcí týdně.

25F x 25,31 Gy — 63,275 Gy během 32 dní

Vypočítaná dávka EQD2 (rovná NTD) pro tkáň tumoru u tohoto režimu léčby s výše uvedenými parametry byla 60,03 Gy ve frakcích 2-Gy, což odpovídá rovněž omezení pozdních komplikací 70 Gy EQD2 a akutnímu mukóznímu omezení 51 Gy EQD2. Jako druhý testovací režim ozařování karcinomu hlavy a krku byl vybrán tradičně 35F x 2 Gy = 70 Gy během 7 týdnů, přičemž dávky specifické pro tento tumor EQD2 byly 56,25 Gy ve frakcích 2 Gy. Ostatní

režimy léčby jsou popsány v různých tabulkách, přičemž některé údaje platí pro stereotaktickou celotělovou terapii ozařováním.

Během testování se jednotlivé parametry postupně mění od výchozích, výše uvedených hodnot, o  $\pm 10\%$  tak, abychom se dostali na D20%, distribuovaných kolem původní hodnoty. Výpočet dávky BED byl opakován pro jednotlivé extrémy a všechny rozdíly byly ukládány. Změny byly často, avšak nikoliv vždy, symetrické pro plusové a minusové změny. Celá odchylka D20% byla potom vydělena původní hodnotou a poté číslem 20 tak, aby se v posledním sloupci tabulky 1 objevila procentuální změna dávky BED odpovídající 1% změně příslušného parametru.

V druhé části analýzy je věnována pozornost pozdním účinkům. V tomto případě je použit  $\alpha/\beta = 3$  Gy resp. 2 Gy. Je třeba zdůraznit, že samostatné dávky jako údaje nepostačují a musí se vzít v úvahu rovněž známé omezení objemu. Tato omezení objemu skutečně mají vliv na úroveň, od které lze zvážit jakoukoliv eskalaci dávky.

Tři testovací režimy s ohledem na pozdní účinky jsou uvedeny v tab. 2: jedna platí pro ozařování hlavy a krku 25F x 2.531 Gy s dávkou EQD2 70 Gy v případě pozdních komplikací, ale s jinou dávkou EQD2 u tumorů (např. 2 výše). Další dva režimy platí pro léčbu karcinomu prostaty. U posledních dvou režimů je stejná pozdní dávka EQD2s 72 Gy (s frakcí 2-Gy), přičemž se předpokládá, že poměr  $\alpha/\beta$  je 3 Gy, a to jak pro rektální komplikace, tak pro mírně menší poměr  $\alpha/\beta$  u tumoru prostaty.

Stejně se postupuje i u tabulky 3 v případě akutní mukózní dávky BED a EQD2 pomocí rovnice 1, přičemž výchozí hodnoty jsou  $T_k = 7$  dní a  $T_p = 2,5$  dní (14, 16), což se liší od dávek používaných u rychle rostoucích tumorů, jako jsou např. nádory hlavy a krku, nebo u karcinomu plic s většími buňkami.

V tabulce 1 jsou uvedeny režimy léčby v případě stereotaktické celotělové terapie ozařováním (SBRT). [5] [6]

### 5.3 Výsledky

Původní parametry u tumoru	(±10%) Testovaný rozsah (total D20%)	Velikost dávky EQD2 pro změnu D20% (Gy při 2 Gy/frakce )	Změna dávky EQD2 pro změnu 20% (Gy) (%)		% změna dávky EQD2 na 1% změna parametru
Režim léčby tumoru hlavy a krku 25 frakcí x 2.531 Gy během 32 dní, původně 60,03 Gy EQD2 (při 2 Gy/frakce)					
alfa/beta = 10 Gy	9–11	61,51–58,81	2,7	4,49%	0,25%
T = 32 dní	28,8–35,2	61,78–58,27	3,51	5,85	0,29%
Tk = 21 dní	18,9–23,1	58,87–61,17	2,31	3,85	0,19%
a = 0.35 / Gy	0,315–0,385	59,35–60,58	1,23	2,05	0,10%
Tp = 3 dní	2,7–3,3	59,33–60,83	1,5	2,50	0,12%
Režim léčby tumoru hlavy a krku 35 frakcí x 2 Gy = 70 Gy /46 dní, původně 56,25 Gy EQD2 na tumor					
alfa/beta = 10 Gy	9–11	57,54–55,18	2,36	4,19	0,21%
T = 46 dní	41,4–50,6	58,78–53,72	5,06	9,0	0,45%
Tk = 21 dní	18,9–23,1	57,40–55,00	2,31	4,11	0,21%
a = 0.35 / Gy	0,315–0,385	54,72–57,5	2,78	4,94	0,21%
Tp = 3 dny	2,7–3,3	56,25–57,5	1,25	2,22	0,11%

**tab 2. Změna vypočítané dávky EQD2 pro tumory hlavy a krku v případě změny parametrů o  $\pm 10\%$  a 1%**

Pozdní komplikace EQD2 jsou testovány u stejného režimu léčby tumoru hlavy a krku po dobu 5 týdnů.

Z těchto výsledků vyplývají změny z 0,4% na 0,6% vzhledem k 1% změny u jediného biologického parametru, který má vliv na pozdní změny - tedy u poměru alfa/beta. Tyto hodnoty jsou dvakrát až třikrát větší než koeficienty alfa/beta v případě tumorů uváděných v tab. 1. [5]

Původní parametr, pozdní nebo tumor (alfa/beta = 2 nebo 3 Gy)	Změna pozdní dávky EQD2 na 1% Změna parametru
Léčba tumoru hlavy a krku: 25 frakcí x 2.531 Gy / 32 dní = 63,275 Gy	
alfa/beta = 3 Gy	0,43%
alfa/beta = 2 Gy	0,51%
Prostata, běžné: 36 frakcí x 2 Gy = 72 Gy	
alfa/beta = 3 Gy	0,63%
alfa/beta = 2 Gy	0,53%
Prostata, hypofrakcionace: 20 frakcí x 3Gy = 60 Gy	
alfa/beta = 3 Gy	0,44%
alfa/beta = 2 Gy	0,63%

**tab 3. Pozdní komplikace**

V tabulce č. 3 je zobrazena citlivost na změny parametrů při modelování akutní mukózní reakce EQD2 pomocí rovnice (1) s poměrem alfa/beta = 10 Gy a se změnou parametrů repopulace na  $T_k = 7$  dní a  $T_p = 2.5$  dní. Hodnota  $T_k$  je jasně stanovena především pro tkáň v ústech.

Není překvapením, že tyto hodnoty se značně podobají koeficientům účinků na tumory, které jsou uvedeny v tabulce 1. Nyní je přistoupeno k režimu léčby velkými dávkami na frakci, které se používají při radioterapii SBRT. Tyto koeficienty jsou větší. Nicméně nejsou téměř 10krát větší, přestože některé dávky na frakci tento koeficient splňují.

Původní parametr u akutní mukózy	% změna u akutní dávky EQD2 na 1% změnu parametru
alfa/beta = 10 Gy	0,27%
$T = 32$ dní	0,43%
$T_k = 7$ dní	0,09%
$a = 0.35/\text{Gy}$	0,34%
$T_p = 2.5$ dní	0,24%

**tab 4. Změna akutní mukózní reakce EQD2**

Z tabulky 3 vyplývá, že citlivost na změny parametrů je u modelování akutní mukózní dávky EQD2 přibližně 1,5krát vyšší než v případě modelování dle tabulky 1. To neplatí pro dobu zahájení  $T_k$ , kdy jsou hodnoty relativně málo citlivě při 0,09% na 1% změny hodnoty  $T_k$ . Jelikož hodnota  $T_k$  v případě orální mukozitidy je relativně přesně známá pro běžné „denní“ dávky s dobou trvání pouhých 7 dní, změna o 1% má za důsledek malý rozdíl. Z celkového času je však tento koeficient největší - stejně jako u tumorů v tabulce 1.



	Změny EQD2 v důsledku změny o poměru alfa/beta o $\pm 10\%$		Změny EQD2 v důsledku změn dávky na frakci o $\pm 10\%$	
	Tumor EQD (alfa/beta = 9–11 Gy)	Pozdní EQD (alfa/beta = 2.7–3.3 Gy)	Tumor EQD (vše při alfa/beta = 10 Gy)	Pozdní EQD (vše při alfa/beta = 3 Gy)
	Procentuální změna EQD na 1% poměru alfa/beta		Procentuální EQD na 1% dávky na frakci	
3 frakce x 23 Gy	0,70	0,89%	1,70 %	1,88%
3 frakce x 20	0,68	0,88	1,67	1,87
3 frakce x 15	0,62	0,84	1,56	1,83
5 frakce x 15 Gy	0,61	0,84	1,60	1,83
5 frakce x 12	0,55	0,81	1,55	1,80
5 frakce x 10	0,51	0,78	1,50	1,77
7 frakce x 7 Gy	0,42	0,71	1,41	1,70
7 frakce x 6	0,38	0,68	1,37	1,67
7 frakce x 5	0,34	0,63	1,33	1,62

**tab 5. Podobné výpočty pro případ režimu léčby stereotaktickou celotělovou radioterapií**

V tabulkách 1 až 4 je uveden přehled současných koeficientů změn. Je to 0,45% až 0,11% dávky BED a EQD nebo NTD na 1% změny hodnoty parametru pro „běžné“ dávky na frakci 2 až 3 Gy u tumorů krku a hlavy a u akutní mukózní reakce dávky EQD2 a 0,4% až 0,6% na 1% změnu u pozdních běžných komplikací a tumorů prostaty. V případě větších dávek na frakci při terapii SBRT se koeficienty zvyšují na 0,6% až 0,9% na 1% změnu u poměru alfa/beta, přičemž u většiny režimů SBRT jsou změny mnohem větší 1,3% až 1,9% na 1% změny v dávce.[5] [6]

Vliv na kontrolu tumoru s eskalací celkové dávky patří mezi zcela odlišná témata. Nicméně z posledních přehledů a výsledků vyplývá gradient 1,7% pro gamma-50 v případě lokoregionální kontroly tumoru pro 5 let při 1% zvýšení dávky BED nebo EQD2 u pokročilých tumorů hlavy a krku a 2,1% až 2,2% pro koeficient Relapse Free Survival pro 5 let při 1% zvýšení dávky BED nebo EQD2 u tumorů prostaty s malým bezprostředním rizikem. [5] [6]

## 6. ANALÝZA DAT Z FAKULTNÍ NEMOCNICE S POLIKLINIKOU

Tato diplomová práce si klade za cíl nalezení a optimalizaci modelu BED pro paralelní ozařování dvou objemů (tpv1 a tpv2) a také citlivost modelu BED pro změny terapeutických dávek. Model BED je testován na reálných datech z onkologické kliniky. Pro tyto účely jsou k dispozici historická data 60 pacientů.

ID pacienta	tpv1 [mm <sup>3</sup> ]	min 1 [cGy]	max 1 [cGy]	mean 1 [cGy]	tpv2 [mm <sup>3</sup> ]	min 2 [cGy]	max 2 [cGy]	mean 2 [cGy]
84708	398,3	3760	7197	5566	460,2	5708	8236	7002
24109	269,9	3417	7329	5500	249,4	4790	7979	7001
77309	471,7	3818	7833	5585	235,7	5340	8253	7248
101209	791,8	2888	8201	5771	642,7	2887	7441	5451
10410	269,3	4984	7592	5501	85	5708	7777	7250
94508	446,9	3657	7560	5530	239	5561	7815	7019
31409	389,4	3666	7877	5619	237,5	5513	8235	7016
42409	550,8	3750	7673	5667	131,9	5654	8012	7006
57309	301,4	4260	7846	5757	299,7	5298	8401	7264
59209	514,6	738	1231	1103	0	0	0	0
85309	281,8	5162	8761	7254	76,5	4627	6898	5611
109409	552,7	3499	7126	5504	181,4	6163	8037	7262
109709	334	3121	7751	5505	256,2	5529	8632	7500
130210	298	3560	7005	5573	301,8	5315	8333	7246
259810	457,4	3141	6772	5543	229,053	6002	7460	7040
10411	671	3721	7203	5553	241,8	4420	7909	7117
10811	462,3	4530	7231	5557	275,7	5834	8224	7525
12711	312,8	3468	6913	5506	143,3	5868	7973	7293
13511	400,1	2934	6845	5543	502,3	0	8548	7556
13311	538,1	3312	7125	5633	333,5	4237	7872	7056
17711	293,7	0	6920	5546	354,2	0	7851	7315
160710	508,6	4178	7017	5462	149,3	6688	7686	7311

obr 1. Ukázka databáze pacientů

tpv1 - Objem primárního nádoru [mm<sup>3</sup>]

tpv2 - Objem sekundárního nádoru [mm<sup>3</sup>]

min 1- Minimální aplikovaná dávka na objem tpv<sub>1</sub> [cGy]

max 1- - Maximální aplikovaná dávka na objem tpv<sub>1</sub> [cGy]

mean1 - Střední dávka na objem tpv<sub>1</sub> [cGy]

min 2- Minimální aplikovaná dávka na objem tpv<sub>2</sub> [cGy]

max 2- - Maximální aplikovaná dávka na objem tpv<sub>2</sub> [cGy]

mean2 - Střední dávka na objem tpv<sub>2</sub> [cGy]

## 7. OPTIMALIZACE MODELU BED PRO SIMULTÁNNÍ OZAŘOVÁNÍ

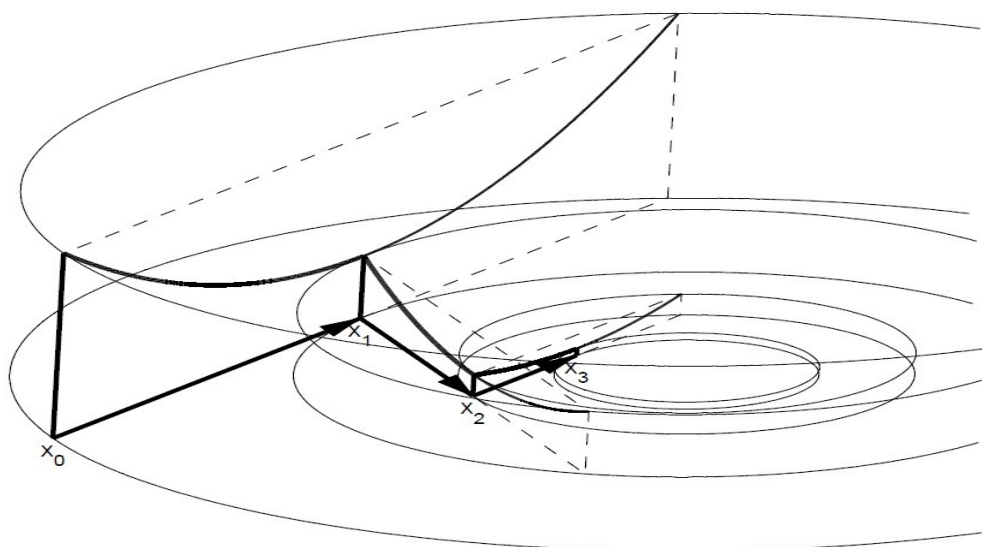
Optimalizační úlohy se zabývají výběrem "nejlepších řešení" z dané množiny všech řešení. Matematicky lze optimalizační úlohu formulovat jako nalezení prvku  $x^* \in M$  takového, že pro libovolný prvek  $x \in M$  platí:

$$f(x^*) \leq f(x) \quad \forall x \in M, \quad (1.8)$$

kde  $f: M \rightarrow R$  je minimalizovaná (někdy se jí také říká účelová nebo cílová nebo kritériální funkce) a  $M$  je množina přípustných řešení. Jestliže přípustným řešením může být každý bod  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$   $n$  – rozměrného Euklidova prostoru  $R^n$  tj.  $M = R^n$ , hovoří se o nepodmíněné optimalizaci. O funkci  $f$  se předpokládá, že je spojitá (případně i se svými prvními a dalšími derivacemi).

### 7.1 Metoda největšího spádu

Metoda největšího spádu je základní minimalizační metoda, která využívá derivace účelové funkce. Takovéto metody se nazývají gradientní. Předpokládá se, že jsme v bodu  $x_k$  a chceme se více přiblížit k minimu. Zvolíme směr  $d_k$ , v němž funkce  $f$  klesá, a na polopřímce  $x_k + \alpha d_k$ ,  $\alpha \geq 0$ , vybereme bod:  $x_{k+1} = x_k + \alpha_k d_k$ , v němž funkce  $f(k+1) < f(k)$ . Směrový vektor  $d_k$  se nazývá spádový. Parametr  $\alpha_k$  se nazývá parametr délky kroku.



obr 2. Princip metody největšího spádu [7]

Je známo, že funkce  $f(x)$  nejrychleji klesá ve směru záporného gradientu. Gradient je tedy označen jako:

$$g(x) = \nabla f(x) = \left( \frac{\partial f(x)}{\partial x_1}, \frac{\partial f(x)}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial f(x)}{\partial x_n} \right)^T \quad (1.9)$$

pak v metodě největšího spádu se zvolí jako spádový vektor  $d_k = -$

výpočet je ukončen a  $x_{k+1}$  je považována za uspokojivou aproximaci minima  $x^*$ , když

$$\|g(x_{k+1})\| < \varepsilon, \quad (1.10)$$

kde  $\varepsilon$  je předepsaná tolerance. V počáteční fázi výpočtu, když je minimum ještě dost daleko, dochází obvykle k poměrně velkému poklesu hodnot účelové funkce. Za to v blízkosti minima je konvergence pomalá, jen lineární a platí:

$$\|x_{k+1} - x^*\| \leq C \|x_k - x^*\| \quad (1.11)$$

kde  $C$  je konstanta sice menší než jedna, ale často jen nepatrně. [7] [8]

## 7.2 Algoritmus optimalizace

Algoritmus optimalizace je řešen v MATLABU, kde se používá pro minimalizaci účelové funkce příkaz `fminconset`. Data jsou čerpána z excelu. Vstupními parametry jsou dávky pro jednotlivé objemy ( $d_1$  a  $d_2$ ), celkový čas, po který docházelo k ozařování ( $T$ ) a objemy nádorů ( $tpv1$  a  $tpv2$ ). Dle klinických zkušeností je jako horní mez přípustnosti parametr BED omezen:  $BED < 61 \text{ Gy}$

Výstupem optimalizace je sloupcový vektor hodnot BED pro jednotlivé pacienty a parametry modelu BED, které nemají pevně stanovené hodnoty, ale existují pouze doporučené intervaly, na kterých tyto parametry nabývají:

$\alpha$  - poškození na jednotku dávky  $< 0,1 \div 0,8 > [\text{Gy}^{-1}]$

$\beta$  - poškození na čtverec jednotky dávky  $< 0,01 \div 0,1 > [\text{Gy}^{-2}]$

$T_k$  - čas, kdy dochází k repopulaci klonogenních buněk  $< 21 \div 28 > [\text{dny}]$

$\gamma$  - dávka kompenzující repopulaci klonogenních buněk  $< 0,6 \div 0,9 > [\text{Gy}]$

Daný optimalizační algoritmus v prvním kroku vyhledá střed intervalu proměnných, které se minimalizují. Účelem je, aby se minimalizoval statistický rozptyl dat od požadované hodnoty BED. V tomto případě je požadováno omezení, aby platilo omezení  $BED < 61 \text{ Gy}$

## 8. NÁVRH MODELU BED

V této kapitole jsou rozebírány návrhy modelu BED pro simultánní ozařování dvou objemů (tpv1 a tpv2). Úvahy vycházejí z modelu BED, který popisuje ozařování frakční dávkou  $d$ , celková dávka je potom dána jako  $n \cdot d$ , kde  $n$  je počet frakcí. Ozařování probíhá po dobu  $T$ .

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha} \right) - \gamma(T - T_k) \quad (1.12)$$

### 8.1 Vážený součet

Zde je model BED řešen jako vážený součet příspěvků dílčích BED, kde každému dílčímu příspěvku  $BED_i$  je přisouzena váha  $a_i$ . Pro náš případ máme  $BED_1$  a  $BED_2$  (pro dávky záření  $d_1$  a  $d_2$ ), jimž budou odpovídat váhy  $a_1$  a  $a_2$ , kde tyto váhy jsou použity jako minimalizační parametry v optimalizaci popisované v kapitole 6. Daný model je potom dán jako:

$$BED = \sum_{i=1}^2 a_i BED_i = a_1 BED_1 + a_2 BED_2 \quad (1.13)$$

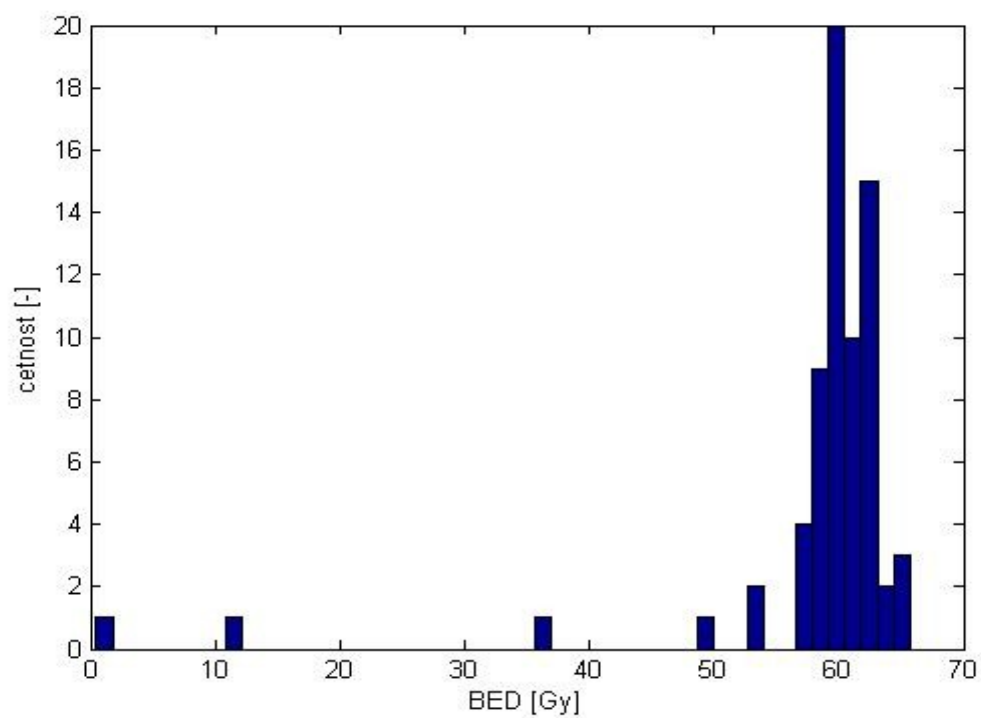
Optimalizované parametry:

$\alpha$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\beta$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\gamma$ [Gy]	$T_k$ [dny]	$a_1$ [-]	$a_2$ [-]
0,11	0,01	0,6	29	0,47	0,43

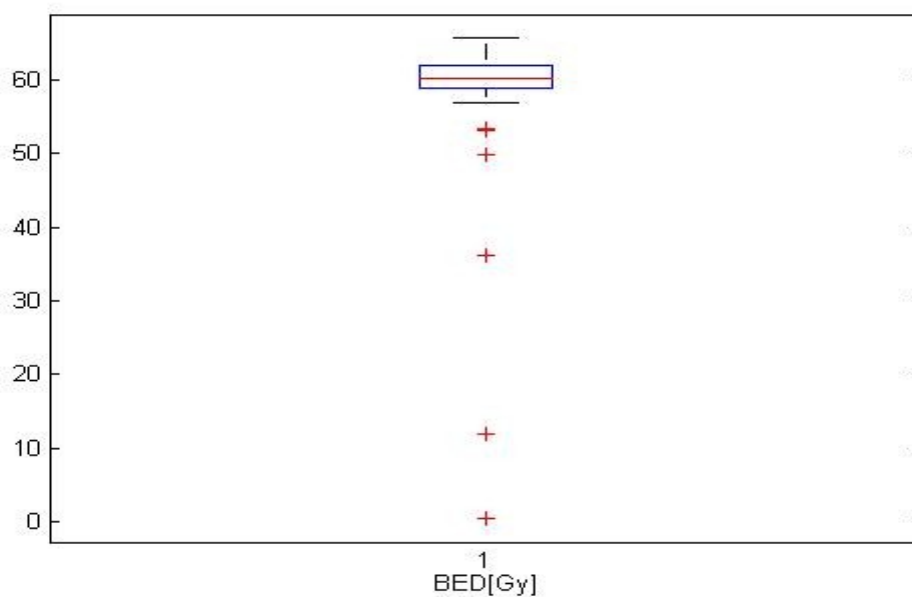
**tab 6. Výsledky optimalizace modelu BED pro simultánní ozařování**

#### 8.1.1 Histogram a krabicový graf modelu BED pro simultánní ozařování

Histogram pro model BED ukazuje rozložení četnosti hodnot modelu BED pro jednotlivé pacienty. Nejvíce hodnot je soustředěno okolo 60 Gy. Matematickou optimalizací bylo dosaženo minimálního rozptylu hodnot pro jednotlivé pacienty. Z krabicového grafu jsou zřetelné odlehle hodnoty, kterých není mnoho. Jsou zaznamenány červenými křížky. Rozložení hodnot modelu BED se pohybuje jen ve velmi úzkém pásmu, protože optimalizace modelu BED byla provedena minimalizací statistického rozptylu.



obr 3. Histogram modelu BED pro simultánní ozařování



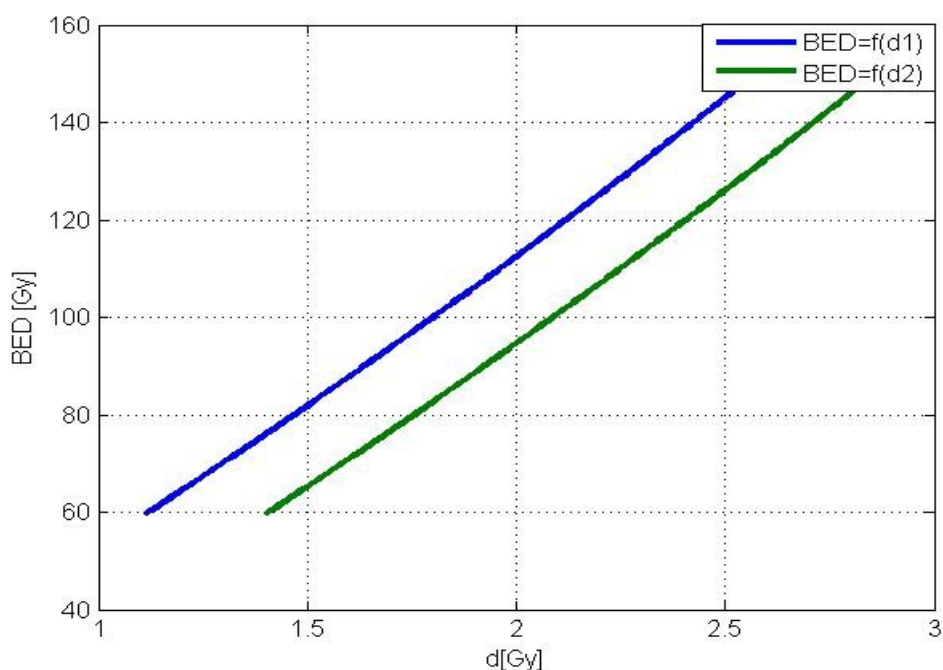
obr 4. Krabicový graf modelu BED pro simultánní ozařování

## 8.2 Vývoj modelu BED pro stanovení maximální přípustné dávky

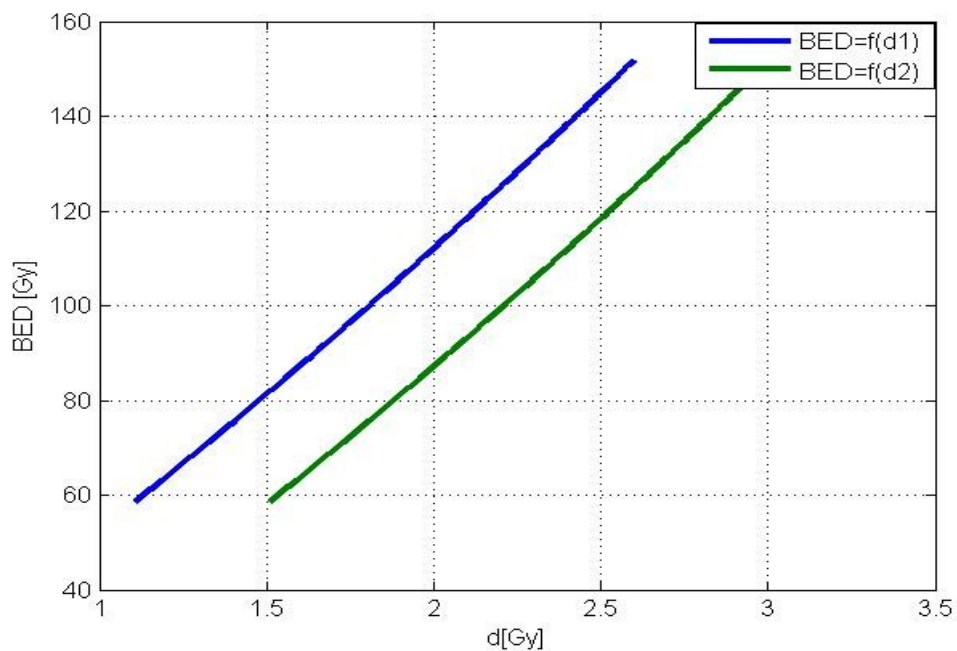
Na základě modelu BED, který je navržen pro simultánní ozařování dvou objemů jsou stanoveny přípustné tolerovatelné dávky, pro které budou hodnoty parametru BED spadat do tzv. šedé zóny. Zde se předpokládá možnost zvýšení hodnoty BED o 15%.

Hodnota dílčích ozařovacích dávek je měněna v lineárních krocích po 0,01 Gy. Výstupem jsou poté dílčí křivky reprezentující funkční závislosti:  $BED=f(d_1)$  a  $BED=f(d_2)$ . Na základě tohoto vývoje jsou pro jednotlivé případy stanoveny maximální tolerovatelné dávky  $d_1$  a  $d_2$ . Praktický výpočet je realizován v MATLABU.

### 8.2.1 Ukázka vývoje modelu BED pro dva pacienty:



obr 5. Vývoj modelu BED pro simultánní ozařování pro jednoho pacienta



obr 6. Vývoj modelu BED pro simultánní ozařování pro druhého pacienta

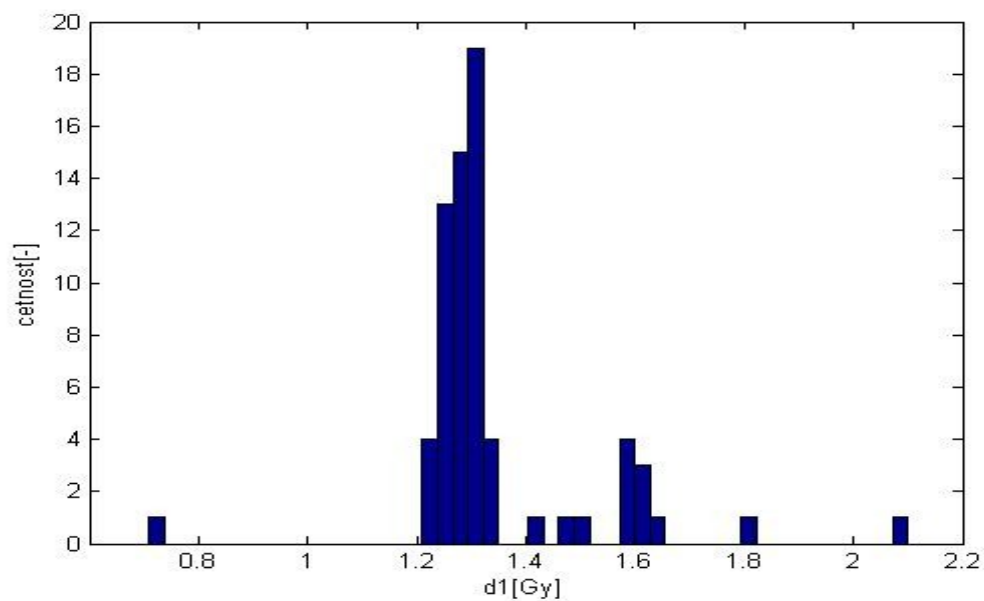
### 8.3 Predikované dávky $d_1$ a $d_2$

Vývoj modelu BED reprezentuje postupnou lineární změnu aplikovaných dávek, jimž odpovídá hodnota parametru BED. Tímto vývojem je určena teoreticky maximální přípustná aplikovaná dávka, která spadá do tzv. šedé zóny.

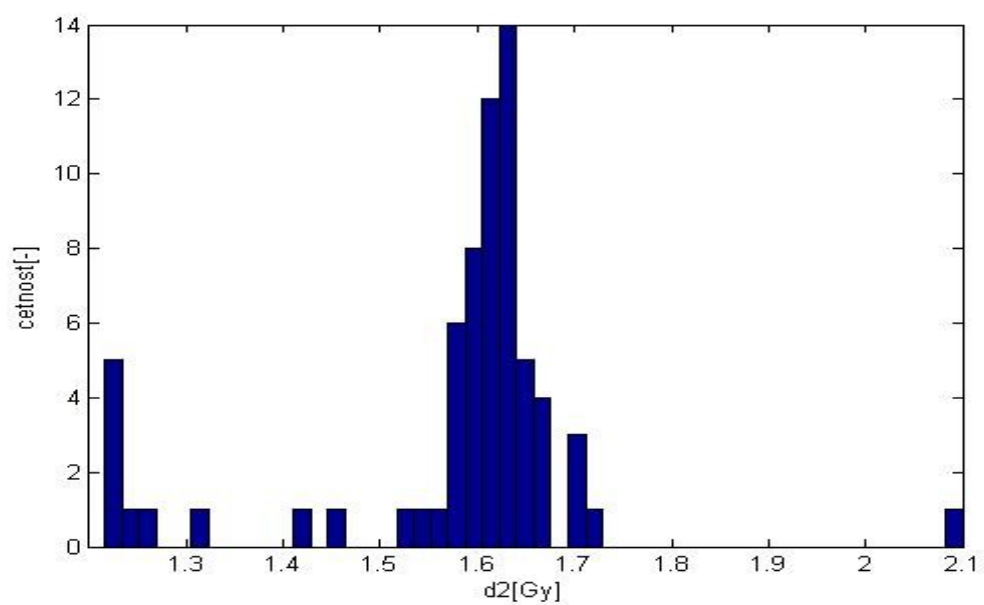
#### 8.3.1 Histogramy pro predikované dávky:

Histogramy prezentují rozložení hodnot pro predikované dávky  $d_1$  a  $d_2$ . Dávka  $d_1$  se pohybuje v rozmezí od minimální hodnoty 0,71 Gy až po maximální hodnotu 2,1 Gy. Nejvíce hodnot dávek  $d_1$  je soustředěno v rozmezí 1,2 - 1,65 Gy. Hodnoty predikované dávky  $d_2$  se pohybují v rozmezí od 1,21 Gy do 2,1 Gy. Nejvíce hodnot je soustředěno v rozmezí 1,5 - 1,75 Gy.





obr 7. Histogram pro predikovanou dávku  $d_1$



obr 8. Histogram pro predikovanou dávku  $d_2$

### 8.3.2 Kvantilové a deskriptivní charakteristiky pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$

Kvantily jsou hodnoty, které dělí soubor dat na několik stejných částí. Jsou to tedy míry polohy rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny. Popisují body, ve kterých distribuční funkce náhodné proměnné prochází danou hodnotou.

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,26	1,32	0,06	1,29

**tab 7. Kvantilové charakteristiky pro dávky  $d_1$**

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,58	1,63	0,05	1,61

**tab 8. Kvantilové charakteristiky pro dávky  $d_2$**

Pro primární dávku záření  $d_1$  jsou predikovány nižší hodnoty než pro sekundární dávku záření  $d_2$ . Tomu odpovídají také kvantilové charakteristiky. U dávky  $d_1$  je 25% dat soustředěno pod hranicí 1,26 Gy a 75% dat pod hranicí 1,32 Gy. U sekundární dávky záření  $d_2$  je 25% dat soustředěno pod hranicí 1,58 Gy a 75% dat pod hranicí 1,63 Gy. Těmito hodnotami jsou vymezeny dolní a horní kvantily těchto dat. Medián je hodnota, která rozděluje data na dvě souměrné poloviny. U primární dávky je medián také nižší než u dávky sekundární.

#### Deskriptivní charakteristiky

Deskriptivní charakteristiky numericky popisují rozložení hodnot pro jednotlivé aplikované dávky. Směrodatná odchylka a rozptyl popisují míru variability dat. Mezi těmito dvěma veličinami platí vztah: směrodatná odchylka je odmocnina z rozptylu. Nižších variabilit je dosaženo u dávky  $d_1$ , kde směrodatná odchylka je 0,18 Gy, naopak u dávky  $d_2$  je směrodatná odchylka 0,26 Gy. Lze tvrdit, že u dávky  $d_2$  jsou hodnoty více rozptýleny.

Modus je parametr, který prezentuje hodnotu, která má největší četnost. I zde jsou mezi jednotlivými dávkami vidět rozdíly. Hodnoty u primárních dávek vycházejí standardně nižší a nejčetnější hodnota je 1,28 Gy. Naproti tomu u sekundárních dávek je nejčetnější hodnota 1,59 Gy.

Střední hodnota je nejznámější míra polohy ve statistice. Střední hodnota ukazuje průměrnou hodnotu ve smyslu váženého průměru. U dávky  $d_1$  je střední hodnota rovna 1,31 Gy, u dávky  $d_2$  je to 1,54 Gy. U normálního rozdělení platí: Střední hodnota, modus a medián nabývají totožných hodnot. U rozložení dávek  $d_1$  a  $d_2$  jsou patrné jen mírné difference mezi těmito

parametry. Zda lze říci, že tyto dávky podléhají normálnímu rozdělení, rozhodují testy normality. Zde je zvolen Kolmogorovův - Smirnovův test.

Rozptyl [ $\text{Gy}^2$ ]	Směrodatná odchylka [Gy]	Střední hodnota [Gy]	Modus [Gy]
0,034	0,18	1,31	1,28

**tab 9. Deskriptivní charakteristiky pro dávku  $d_1$**

Rozptyl [ $\text{Gy}^2$ ]	Směrodatná odchylka [Gy]	Střední hodnota [Gy]	Modus [Gy]
0,067	0,26	1,54	1,59

**tab 10. Deskriptivní charakteristiky pro dávku  $d_2$**

### 8.3.3 Test normality pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$

#### Test pro $d_1$

Testování probíhá na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$

Sestavení hypotézy:

$H_0$ :  $d_1$  pochází z normálního rozdělení

$H_A$ :  $d_1$  nepochází z normálního rozdělení

p hodnota pro tento test je 0,67, p hodnota je vyšší než  $\alpha$  tudíž nezamítáme nulovou hypotézu.

Lze říci, že rozložení hodnot  $d_1$  podléhá normálnímu rozdělení.

#### Test pro $d_2$

Testování probíhá na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$

Sestavení hypotézy:

$H_0$ :  $d_2$  pochází z normálního rozdělení

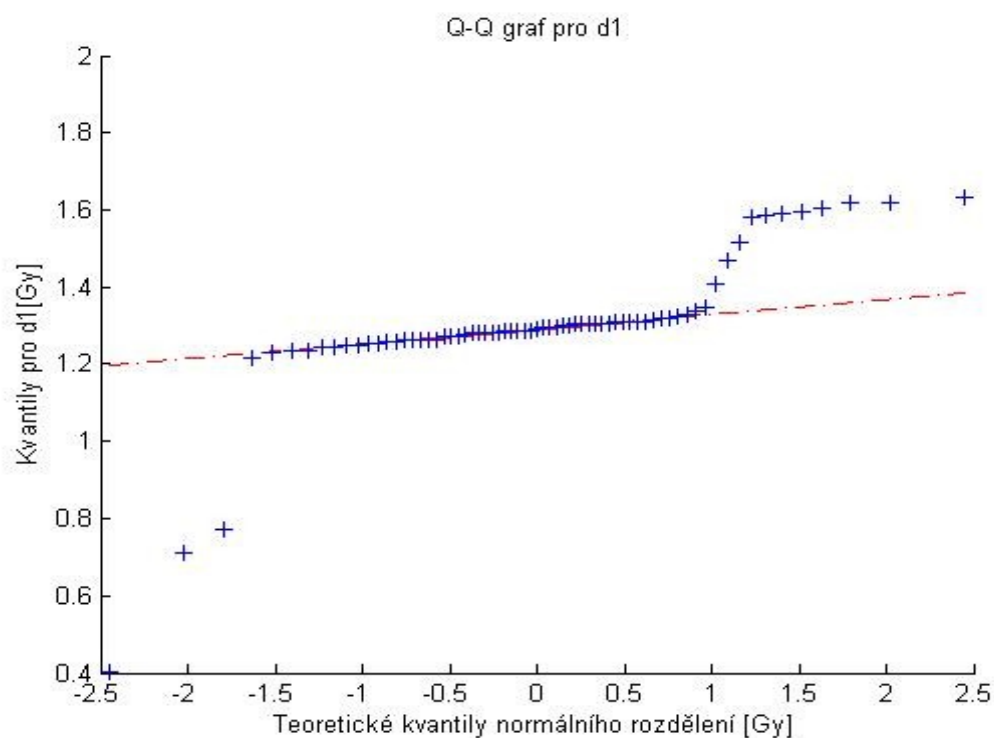
$H_A$ :  $d_2$  nepochází z normálního rozdělení

p hodnota pro tento test je 0,87, p hodnota je vyšší než  $\alpha$  tudíž nezamítáme nulovou hypotézu.

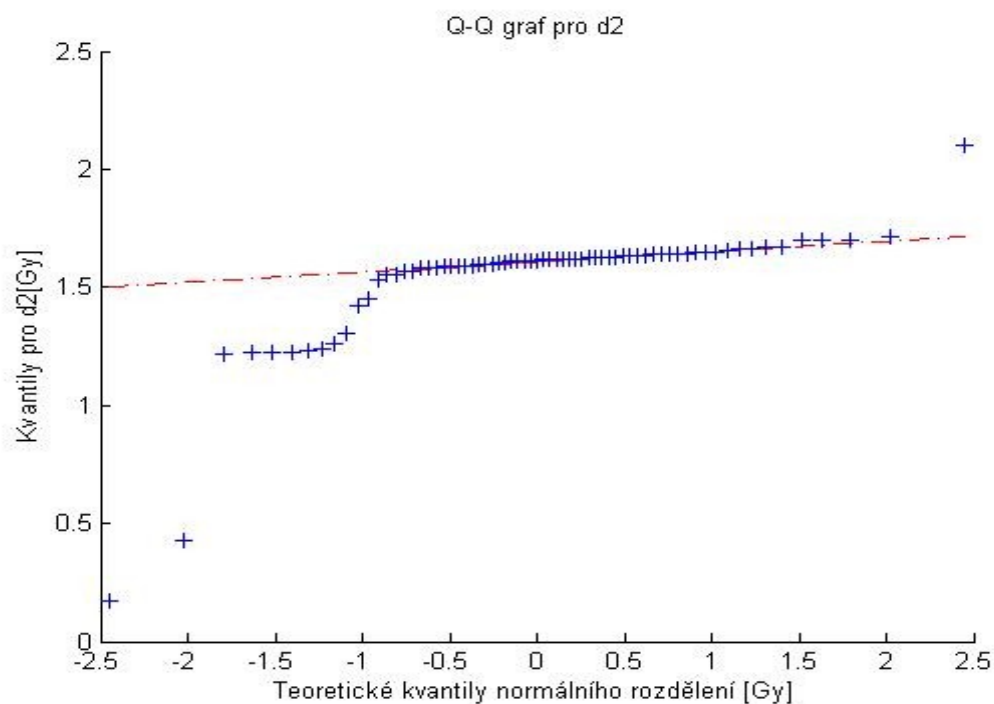
Rozložení hodnot  $d_2$  podléhá normálnímu rozdělení.

### 8.3.4 Kvantilově - kvantilové grafy (Q - Q plot)

Q - Q grafy posuzují podle jejich tvaru symetričnost, špičatost, normalita a homogenita výběru. Hlavní využití je v posouzení normality daného výběru. Červenou barvou jsou vyznačeny teoretické kvantily normálního rozdělení a modré křížky reprezentují kvantily pro posuzovaná data. U obou případů zkoumaná data z převážné části kopírují teoretické kvantily normálního rozdělení. Nevýhodou je, že u obou vzorků dat se vyskytují vybočující hodnoty.



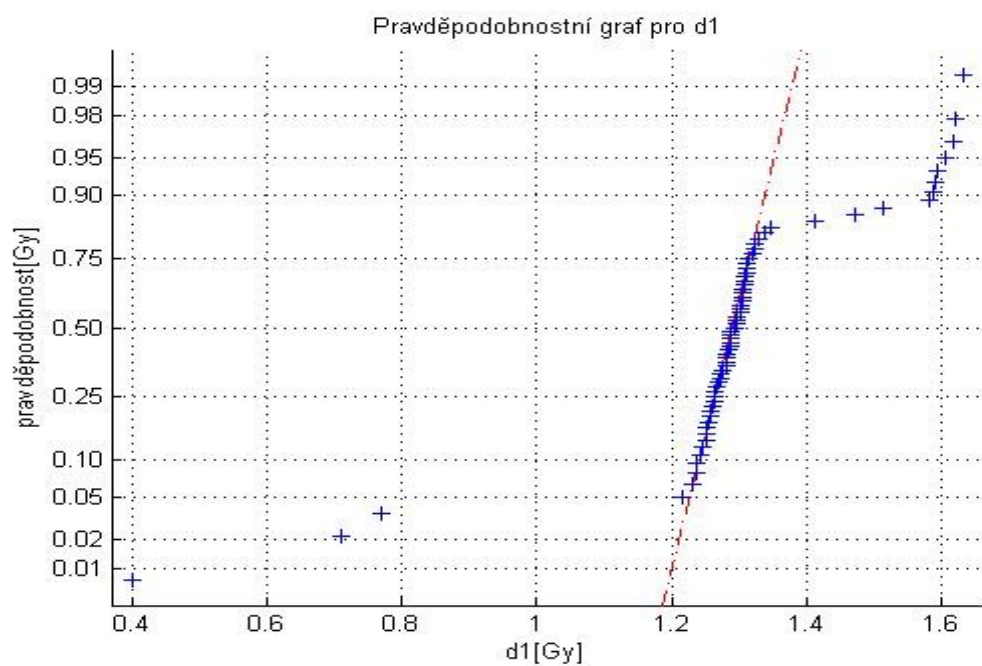
obr 9. Q - Q graf pro d<sub>1</sub>



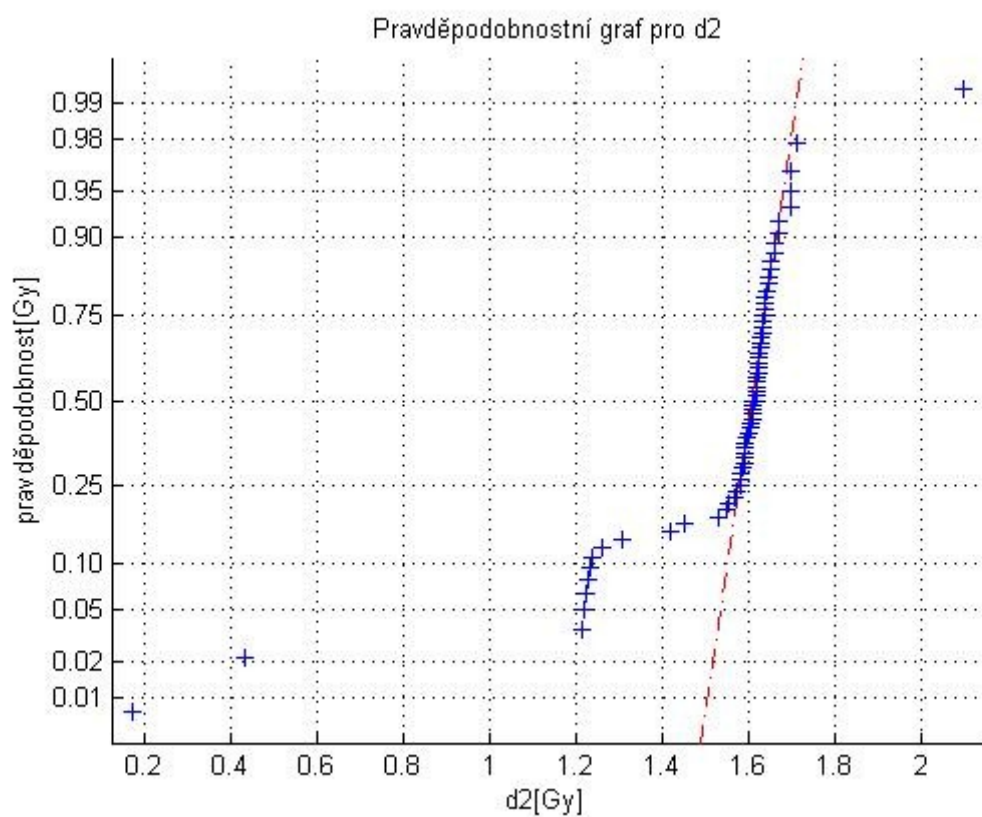
obr 10. Q - Q graf pro  $d_2$

### 8.3.5 Pravděpodobnostní grafy pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$

Pravděpodobnostní grafy ukazují rozložení pravděpodobnosti pro jednotlivé hodnoty u zkoumaných dat a porovnávají je s teoretickými hodnotami pravděpodobnosti normálního rozdělení. U obou složek dat jsou patrné vybočující hodnoty, které nekopírují normální rozdělení pravděpodobnosti



obr 11. Pravděpodobnostní graf pro  $d_1$



obr 12. Pravděpodobnostní graf pro  $d_2$

#### 8.4 Stanovení teoretických diferencí dávek pro simultánní ozařování:

V předcházející podkapitole byla odvozena teoretická predikce vývoje pro dílčí dávky  $d_1$  a  $d_2$ . Zde bude vyhodnocena procentuální difference maximální přípustné dávky, spadající do tzv. šedé zóny od původní aplikované dávky.

Výsledná difference je:

$$\Delta d_1 = \Delta d_1 = \frac{d_{p1} - d_1}{d_{p1}} * 100 [\%] \quad (1.14)$$

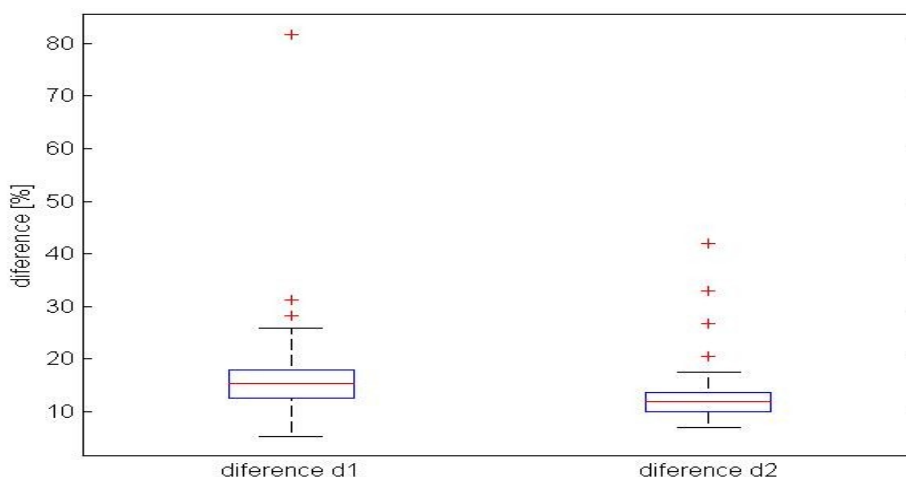
$$\Delta d_2 = \Delta d_2 = \frac{d_{p2} - d_2}{d_2} * 100 [\%] \quad (1.15)$$

$d_{p1}$ ,  $d_{p2}$  – Maximální přípustné predikované dávky.

$d_1$ ,  $d_2$  – Aplikované dávky pro simultánní ozařování.

##### 8.4.1 Krabicové grafy pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$

Krabicové grafy a deskriptivní charakteristiky popisují procentuální rozložení diferencí dávek  $\Delta d_1$  a  $\Delta d_2$ . Pro  $\Delta d_1$  jsou patrné větší variability, které dokládají parametry rozptyl a směrodatná odchylka. Z pohledu četností bylo dosaženo vyšších diferencí u  $\Delta d_2$ . Naopak vyšší střední hodnoty je dosaženo u  $\Delta d_1$ .



obr 13. Krabicový graf pro rozložení diferencí dávek  $d_1$  a  $d_2$

#### 8.4.2 Deskriptivní charakteristiky pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$

Rozptyl [% <sup>2</sup> ]	Směrodatná odchylka [%]	Střední hodnota [%]	Modus [%]
85,69	9,25	16,25	5,33

**tab 11. Deskriptivní charakteristiky pro  $\Delta d_1$**

Rozptyl [% <sup>2</sup> ]	Směrodatná odchylka [%]	Střední hodnota [%]	Modus [%]
28,54	5,34	12,89	13,55

**tab 12. Deskriptivní charakteristiky pro  $\Delta d_2$**

Lze říci, že u primární dávky  $d_1$  se lze v průměru posunout o 16,25 %, naopak u dávky  $d_2$  v tomto ohledu lze zvýšit v průměru o 12,89 %. I když u dávky  $d_1$  je možný teoreticky vyšší posun, tak pro rozložení těchto dávek jsou zaznamenány poměrně vysoké rozdílnosti, což dokládá směrodatná odchylka, která je 9,25%. Naopak u rozložení dávky  $d_2$  jsou variability menší, kde směrodatná odchylka je 5,34%.



## 9. VLIV VELIKOSTI OBJEMŮ $TPV_1$ A $TPV_2$ V MODELU BED

V předcházející kapitole byl rozebrán návrh modelu BED pro simultánní ozařování dvou objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ . Braly se do úvahy pouze aplikované dávky a časy, po které docházelo k ozařování. Tato kapitola si klade za cíl variantu modelu BED zpřesnit zahrnutím vlivu velikosti ozařovaných objemů. Model BED by měl být dán explicitní závislostí:

$BED=f(tpv_1, tpv_2, d_1, d_2, T)$ . Jedná se o funkci 5 proměnných, model BED je řešen stejnou metodikou jako v předchozí kapitole, ale váhy modelu BED budou dány poměrem zmiňovaných objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ .

### 9.1 Návrh modelu $BED=f(TPV_1, TPV_2, d_1, d_2, T)$

Model BED je navržen stejným matematickým principem jako v předchozím případě, a sice součtem vážených příspěvků, kde váhy jednotlivých příspěvků jsou modelovány jako funkce objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ . Model BED je tedy navržen v následujícím tvaru:

$$BED = e^{-a_1 \frac{TPV_1}{TPV_2}} \left( D_1 \left( 1 + d_1 \frac{\beta}{\alpha} \right) - \gamma(T - T_K) \right) + e^{-a_2 \frac{TPV_1}{TPV_2}} \left( D_2 \left( 1 + d_2 \frac{\beta}{\alpha} \right) - \gamma(T - T_K) \right) \quad (1.16)$$

Uvedené exponenciální závislosti představují váhy modelu BED. U tohoto modelu vlivem exponenciálního charakteru se dá předpokládat vyšší strmost, než u předchozího modelu, u kterého váhy byly řešeny pouze lineárním členem.

### 9.2 Stanovení parametrů modelu BED

Tak jako v předchozím případě je model BED dán parametry, které vycházejí z historických dat pacientů onkologické kliniky. Jsou to aplikované dávky  $d_1$  a  $d_2$ , tyto dávky jsou aplikovány v 50 frakcích.  $D_1$  a  $D_2$  a představují celkové aplikované dávky po dobu  $T$ .

Matematickou optimalizací jsou stanoveny koeficienty radiosenzitivity  $\alpha$  a  $\beta$ , koeficient  $\gamma$ , který představuje dávku, která kompenzuje repopulaci klonogenních buněk,  $T_K$  představuje čas, kdy dochází k této repopulaci,  $a_1$  a  $a_2$  jsou dílčí parametry váhových členů. Algoritmem optimalizace je provedena minimalizace statistického rozptylu pro výsledný parametr BED. Opět se považuje kritériální hodnota 61 Gy.

#### Intervaly optimalizovaných parametrů

$\alpha$  - poškození na jednotku dávky  $< 0,1 \div 0,8 > [Gy^{-1}]$

$\beta$  - poškození na čtverec jednotky dávky  $< 0,01 \div 0,1 > [Gy^{-2}]$

$T_K$  - čas, kdy dochází k repopulaci klonogenních buněk  $< 21 \div 29 > [dny]$

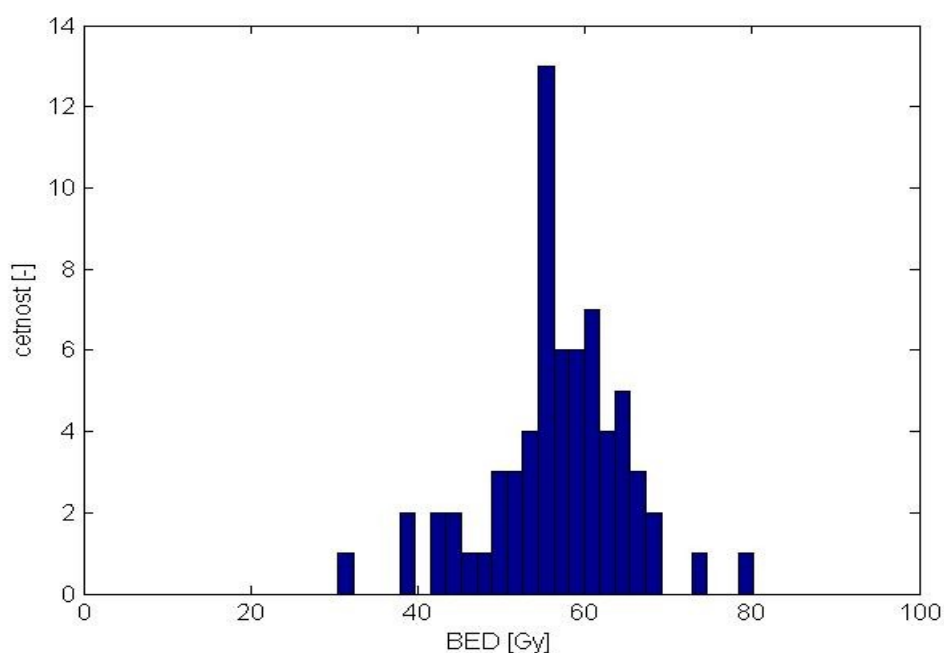
$\gamma$  - dávka kompenzující repopulaci klonogenních buněk  $< 0,6 \div 0,9 > [Gy]$

### 9.2.1 Výstupy optimalizace

$\alpha$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\beta$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\gamma$ [Gy]	Tk [dny]	a1 [-]	a2 [-]
0,11	0,01	0,9	21	4	0,065

**tab 13. Optimalizované parametry**

Deskriptivní a kvantilové charakteristiky popisují rozložení hodnot parametru BED. Směrodatná odchylka a rozptyl charakterizují variabilitu dat. U tohoto modelu BED je směrodatná odchylka 13,86 Gy. Střední hodnota určuje nejpravděpodobnější hodnotu, které má hodnotu 54,85 Gy. Nejčtenější hodnotou v tomto souboru je 57 Gy, což je optimální, protože optimalizace byla volena minimalizací statistického rozptylu od hodnoty 61 Gy. Kvantilové charakteristiky vymezují poměrně úzké rozpětí hodnot, interkvantilové rozpětí v tomto případě je 8,24 Gy. Medián rozděluje soubor dat na dvě souměrné poloviny, v tomto případě je to hodnota 56,49 Gy.



**obr 14. Histogram modelu BED pro simultánní ozařování**

### Deskriptivní charakteristiky modelu BED

Rozptyl [ $\text{Gy}^2$ ]	Směrodatná odchylka [Gy]	Střední hodnota [Gy]	Modus [Gy]
192,31	13,86	54,85	57

tab 14. Deskriptivní charakteristiky modelu BED

### Kvantilové charakteristiky modelu BED

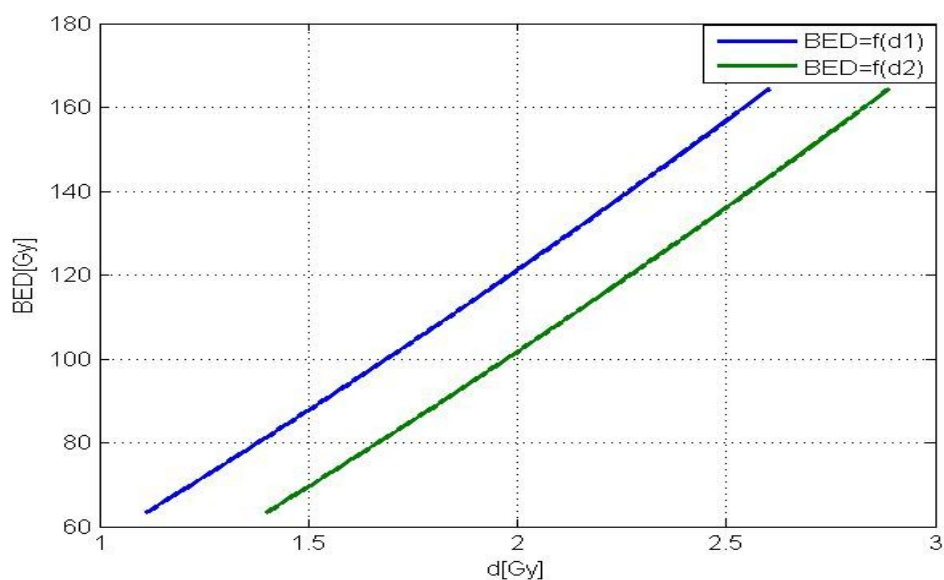
Dolní kvantil [Gy]	Horní kvantil [Gy]	Interkvantilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
52,98	61,22	8,24	56,49

tab 15. Kvantilové charakteristiky modelu BED

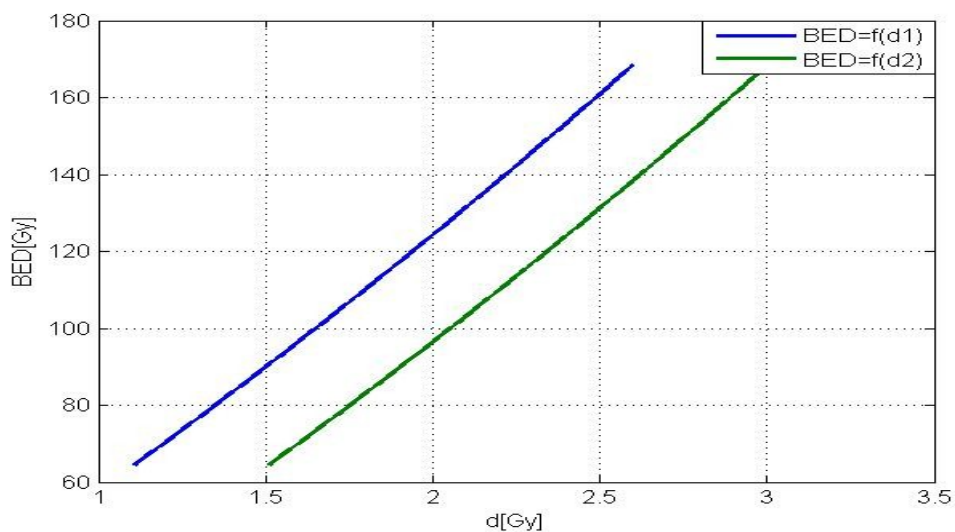
## 9.3 Vývoj modelu BED pro stanovení maximální přípustné dávky

Tak jako v předchozí kapitole je zde řešen teoretický vývoj modelu BED pro simultánní ozařování dvou objemů. V lineárních krocích po 0,01 Gy se mění dílčí aplikované dávky a je vyhodnocena predikce pro maximální možné přípustné dávky, kde hodnoty parametru BED budou spadat do tzv. šedé zóny. Výstupem této predikce jsou jednak explicitní křivky  $\text{BED}=f(d_1)$  a  $\text{BED}=f(d_2)$  a také maximální přípustné hodnoty tolerovatelných dávek  $d_1$  a  $d_2$ .

### 9.3.1 Dvě ukázky vývoje modelu BED



obr 15. Vývoj modelu BED pro simultánní ozařování pro prvního pacienta



obr 16. Vývoj modelu BED pro simultánní ozařování pro druhého pacienta

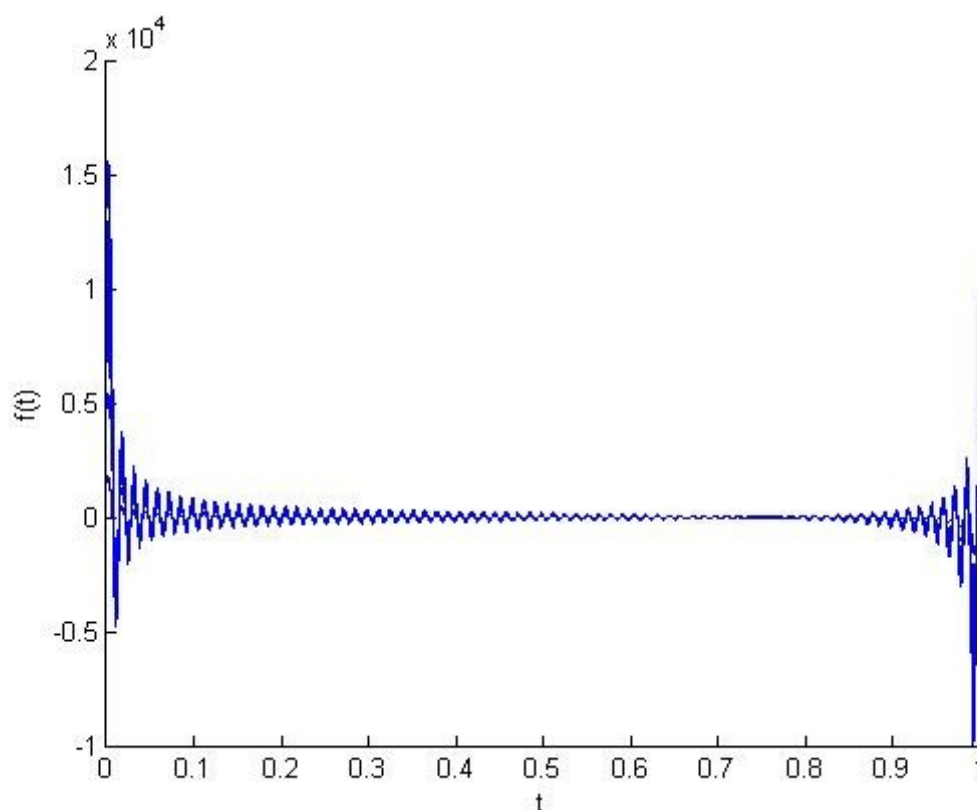
Uvedené explicitní křivky popisují ukázkou vývoje modelu BED, ze kterého jsou odečteny maximální možné přípustné dávky  $d_1$  a  $d_2$ . Křivky mají opět lineární charakter, což je dáno tím, že v modelu BED dávky  $d_1$  a  $d_2$  figuruji v první mocnině.

### 9.3.2 Andrews plot pro vývoj modelu BED

Andrews plot poskytuje informaci o rozkolísání hodnot modelu BED pro jednotlivé pacienty, je zde k dispozici 60 pacientů. Takže dostáváme 60 průběhů vývoje modelu BED. Andrews plot je obecná grafická analýza pro vykreslení vícerozměrných dat. Je to určitá transformační funkce, která je dána jako:

$$f(t) = \frac{X(i,1)}{\sqrt{2}} + X(i,2) \sin(2\pi t) + X(i,3) \cos(2\pi t) \dots \quad (1.17)$$

Kde  $X$  jsou pozorovaná data, Andrews plot je generován pro každý řádek dat. Tato křivka je definována pro  $t: < 0; 1 >$ .



**obr 17. Andrews plot modelu BED pro simultánní ozařování**

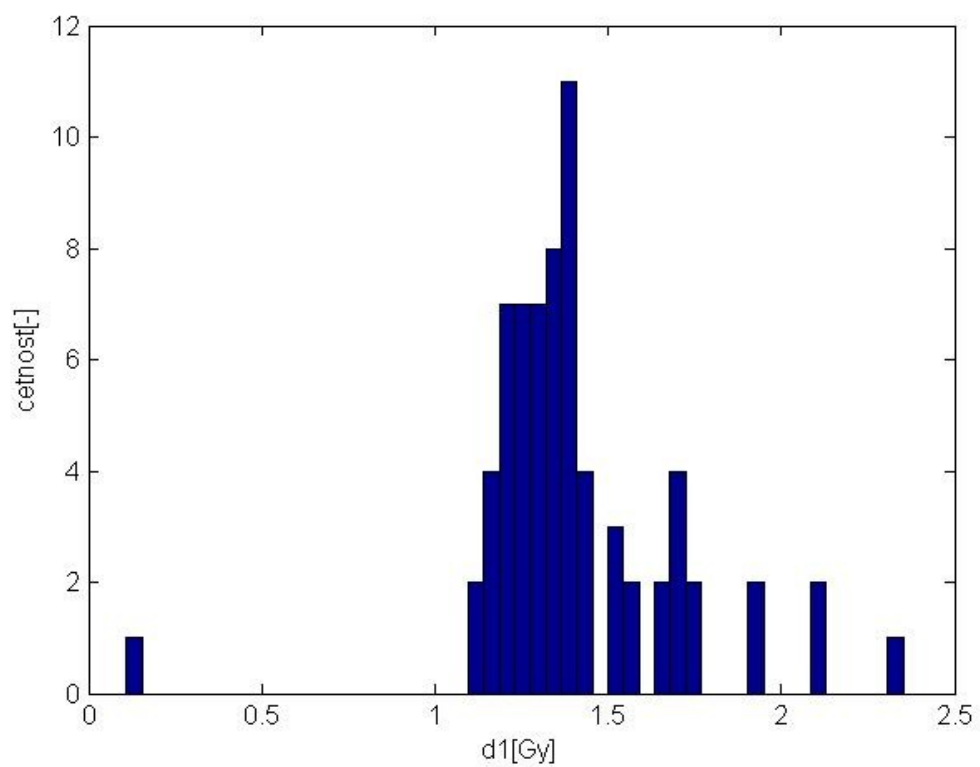
Andrews plot vývoje modelu BED vykazuje nejvyšší oscilace pro krajní hodnoty argumentu  $t$ . Prakticky v celé šíři argumentu  $t$  s výjimkou těchto krajních hodnot se funkce  $f(t)$  blíží nule, což naznačuje, že vývoj modelu BED nevykazuje významné výkyvy pro jednotlivé případy.

#### **9.4 Predikované dávky $d_1$ a $d_2$**

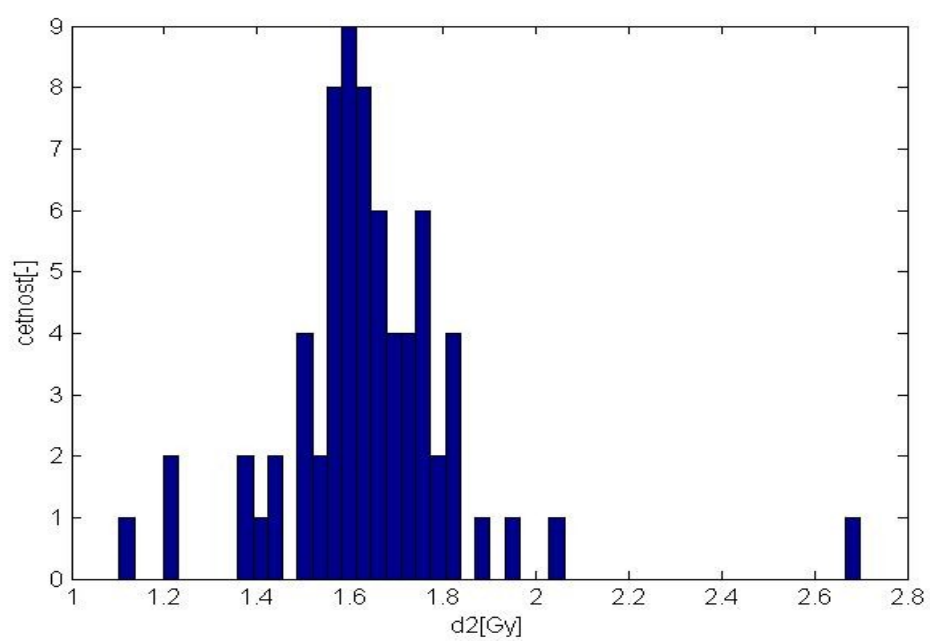
Tak jako u předchozího modelu je jedním z hlavních výstupů stanovení predikce pro maximální možné tolerovatelné dávky  $d_1$  a  $d_2$ , u kterých bude hodnota parametru BED spadat do tzv. šedé zóny.

##### **9.4.1 Histogramy pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$**

Histogramy reprezentují rozložení hodnot. Pro predikovanou dávku  $d_1$  je nejvíce hodnot soustředěno v rozmezí 1,6 až 1,8 Gy. Což je poměrně úzké rozpětí, to také dokládá i histogram pro dávku  $d_1$ . Pro dávku  $d_2$  histogram vykazuje nejvíce hodnot v rozmezí 1,4 až 1,9 Gy.



obr 18. Histogram pro dávku  $d_1$



obr 19. Histogram pro dávku  $d_2$

#### 9.4.2 Deskriptivní a kvantilové charakteristiky pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$

Deskriptivní a kvantilové charakteristiky charakterizují číselně rozložení hodnot pro maximální přípustné dávky  $d_1$  a  $d_2$ . U dávky  $d_2$  je vyhodnocena nižší variabilita než u dávky  $d_1$ . Pro srovnání středních hodnot obou dávek lze říci, že u dávky  $d_2$  je maximální tolerovatelná mez vyšší než u dávky  $d_1$ . U dávky  $d_2$  je rovněž vyšší medián než u dávky  $d_1$ .

Rozptyl [ $\text{Gy}^2$ ]	Směrodatná odchylka [Gy]	Střední hodnota [Gy]	Modus [Gy]
0,084	0,29	1,41	1,42

**tab 16. Deskriptivní charakteristiky pro dávku  $d_1$**

Rozptyl [ $\text{Gy}^2$ ]	Směrodatná odchylka [Gy]	Střední hodnota [Gy]	Modus [Gy]
0,041	0,21	1,64	1,49

**tab 17. Deskriptivní charakteristiky pro dávku  $d_2$**

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,26	1,52	0,26	1,35

**tab 18. Kvantilové charakteristiky pro  $d_1$**

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,55	1,72	0,17	1,62

**tab 19. Kvantilové charakteristiky pro  $d_2$**

#### Stanovení korelace mezi $d_1$ a $d_2$

Důležitým parametrem, který hodnotí navržený model BED, může být korelace mezi posuzovanými predikovatelnými dávkami. Je zde vypočten Pearsonův korelační koeficient, který hodnotí míru lineárního vztahu mezi  $d_1$  a  $d_2$ . Tímto parametrem lze posoudit, zda mezi dávkami existuje lineární závislost.

Korelace v tomto případě vyšla 0,36. Což naznačuje, že určitá míra lineární závislosti se dá vyvodit, ale korelace příliš silná není.

#### 9.4.3 Test normality pro dávky $d_1$ $d_2$

Důležitou informací o modelu BED je, zda predikované dávky pocházejí z normálního rozdělení. Pro toto ověření je použit Kolmogorovův - Smirnovův test.

##### Test pro $d_1$

Testování probíhá na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$

Sestavení hypotézy:

$H_0$ :  $d_1$  pochází z normálního rozdělení

$H_A$ :  $d_1$  nepochází z normálního rozdělení

p hodnota pro tento test je 0,98, p hodnota je vyšší než  $\alpha$ , tudíž nezamítáme nulovou hypotézu. Lze říci, že rozložení hodnot  $d_1$  podléhá normálnímu rozdělení.

##### Test pro $d_2$

Testování probíhá na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$

Sestavení hypotézy:

$H_0$ :  $d_2$  pochází z normálního rozdělení

$H_A$ :  $d_2$  nepochází z normálního rozdělení

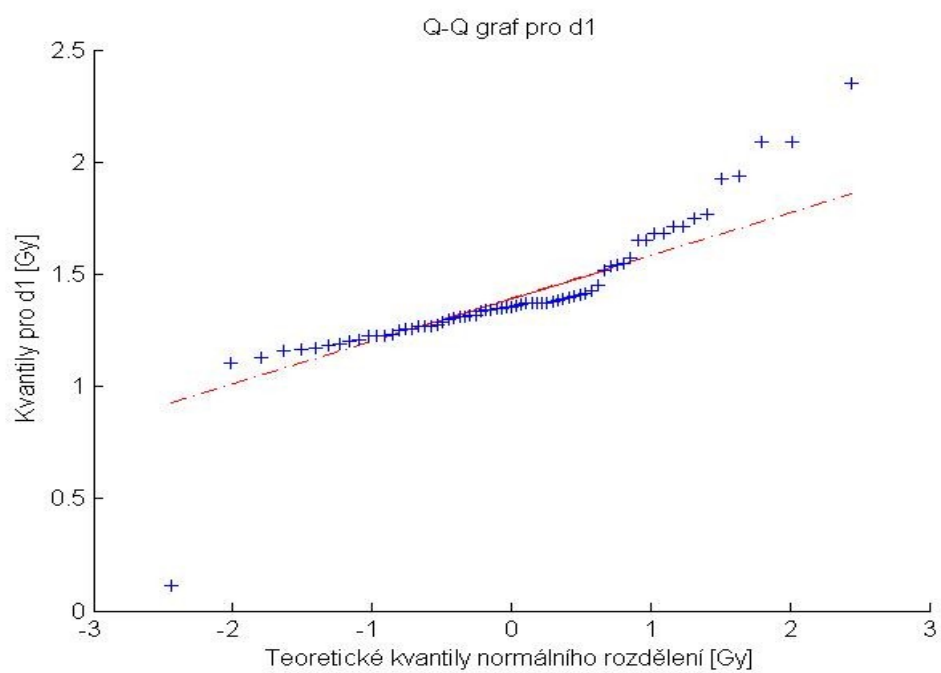
p hodnota pro tento test je 0,99, p hodnota je vyšší než  $\alpha$ , tudíž nezamítáme nulovou hypotézu. Rozložení hodnot  $d_2$  podléhá normálnímu rozdělení.

#### 9.4.4 Q Q grafy a pravděpodobnostní grafy pro predikované dávky $d_1$ a $d_2$

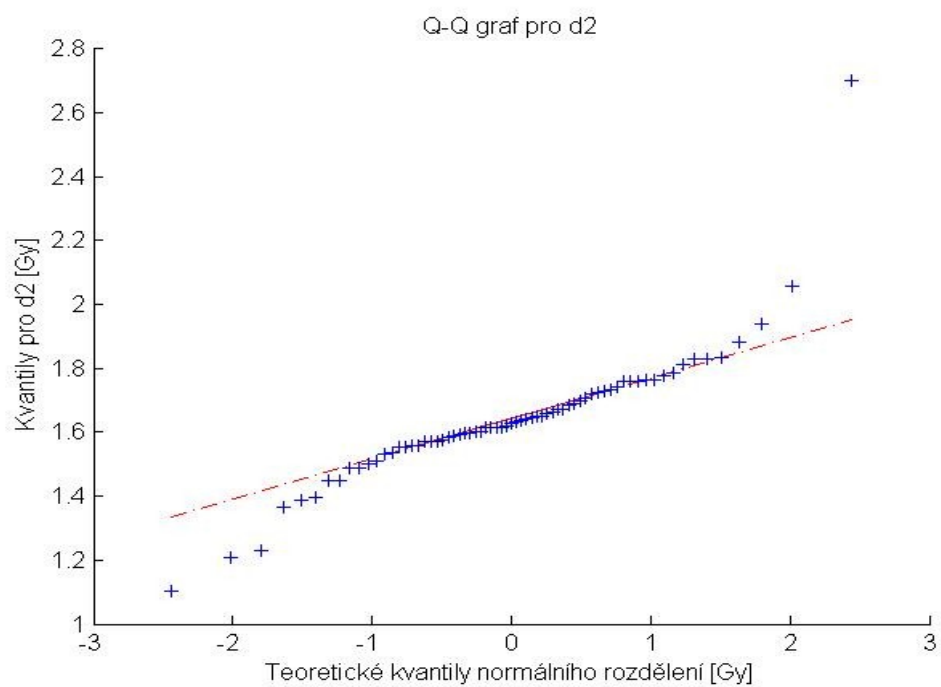
Q - Q grafy porovnávají kvantily pozorovaných hodnot, s teoretickými kvantily normálního rozdělení. V rozmezí dolního až horního kvartilu, což u dávky  $d_1$  je 1,26 až 1,52 Gy a u dávky  $d_2$  je to 1,55 až 1,72 Gy, je vizuálně vidět, že docházelo pouze k minimálním diferencím mezi normálním rozdělením a pozorovanými dávkami. Pravděpodobnostní grafy taktéž srovnávají vývoj pravděpodobnosti pro pozorované dávky a srovnávají je s teoretickými hodnotami normálního rozdělení. Na zmiňovaných rozpětích dolních až horních kvartilů jsou vizuálně patrné jen malé difference.



## Q – Q grafy pro $d_1$ a $d_2$

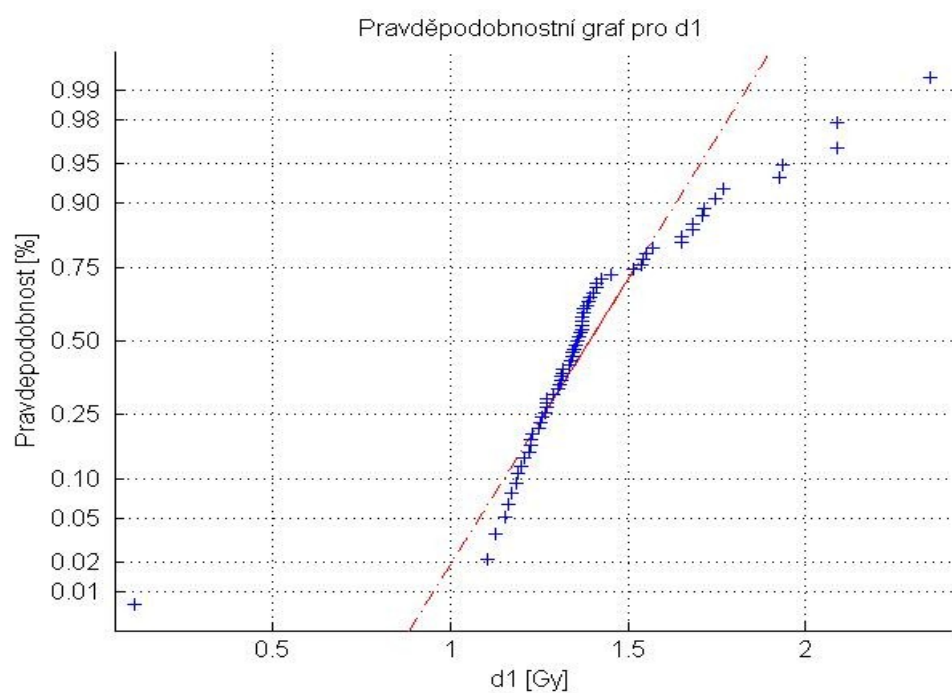


obr 20. Q-Q graf pro  $d_1$

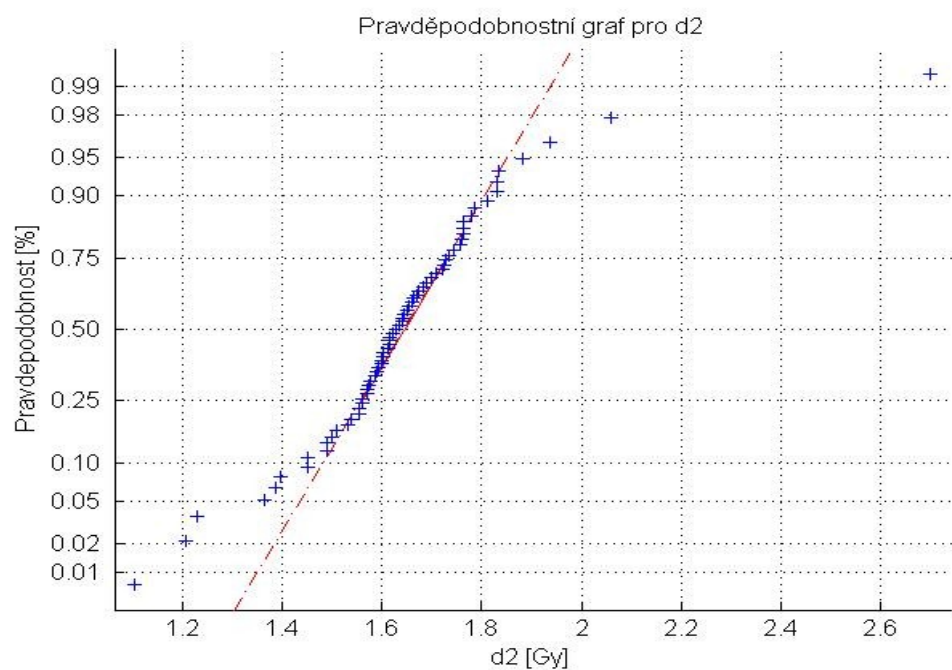


obr 21. Q-Q graf pro  $d_2$

## Pravděpodobnostní grafy pro $d_1$ a $d_2$



obr 22. Pravděpodobnostní graf pro  $d_1$



obr 23. Pravděpodobnostní graf pro  $d_2$

## 9.5 Stanovení difference od původních dávek

Stanovením procentuálních diferencí dostaneme informaci, o kolik procent u každého pacienta je možný teoretický posun v aplikované dávce, jež je stanovena modelem BED. V tomto případě je v modelu BED řešen vliv ozařovaných objemů, proto predikce výsledných dávek má reálnější charakter.

Výsledná difference je:

$$\Delta d_1 = \frac{d_{p1} - d_1}{d_{p1}} * 100 [\%] \quad (1.18)$$

$$\Delta d_2 = \frac{d_{p2} - d_2}{d_2} * 100 [\%] \quad (1.19)$$

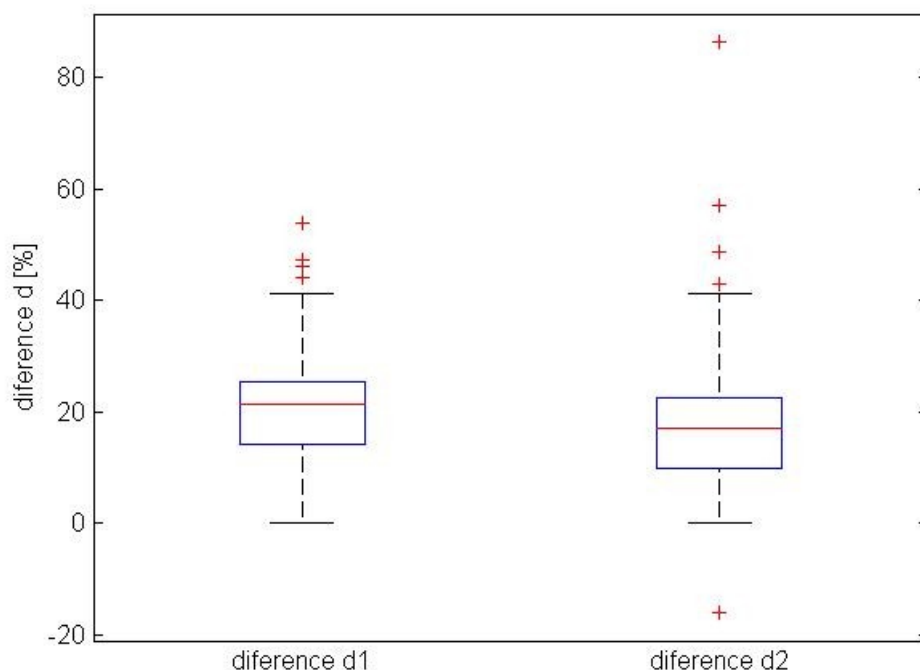
$d_{p1}, d_{p2}$  – Maximální přípustné predikované dávky.

$d_1, d_2$  – Aplikované dávky pro simultánní ozařování.

### 9.5.1 Krabicové grafy a popisné charakteristiky pro $\Delta d_1$ a $\Delta d_2$

Z krabicových grafů je patrné větší rozpětí hodnot pro  $\Delta d_1$ .

Při srovnání relativního posunu obou dávek, tak větších variabilit je zaznamenáno u  $\Delta d_2$ , kde směrodatná odchylka činila 14,78 % naproti u  $\Delta d_1$ , kde tento parametr má hodnotu 11,22 %. Naopak střední hodnota u  $\Delta d_1$  byla vyšší než u  $\Delta d_2$ .



obr 24. Krabicový graf pro rozložení diferencí dávek  $d_1$  a  $d_2$

Rozptyl [% <sup>2</sup> ]	Směrodatná odchylka [%]	Střední hodnota [%]
126,11	11,22	21,31

tab 20. Deskriptivní charakteristiky pro  $\Delta d_1$

Rozptyl [% <sup>2</sup> ]	Směrodatná odchylka [%]	Střední hodnota [%]
218,59	14,78	18,41

tab 21. Deskriptivní charakteristiky pro  $\Delta d_2$

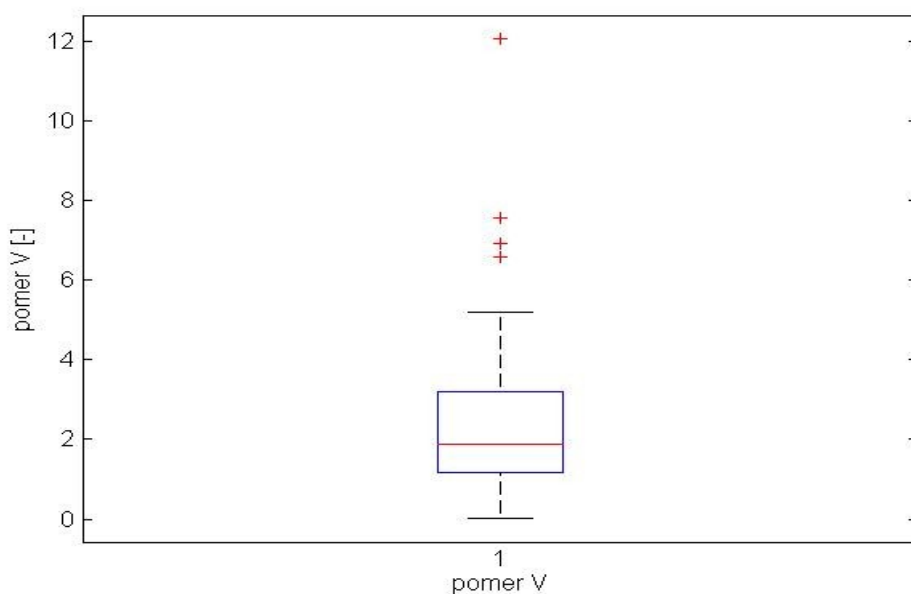
## 9.6 Funkční závislost poměru objemů na koeficientech $a_1$ a $a_2$

Navržený model v této kapitole kalkuluje parametr BED jakožto vážený součet dílčích příspěvků BED. Tento model více kopíruje realitu než model z kapitoly 8, protože jeho váhové koeficienty jsou určeny poměry ozařovaných objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ . V této kapitole je rozebrána

závislost zmiňovaného poměru objemů na koeficientech optimalizace  $a_1$  a  $a_2$ . Je zde použito označení: poměr  $V = tpv_1 / tpv_2$

### 9.6.1 Rozložení poměru objemů $tpv_1 / tpv_2$

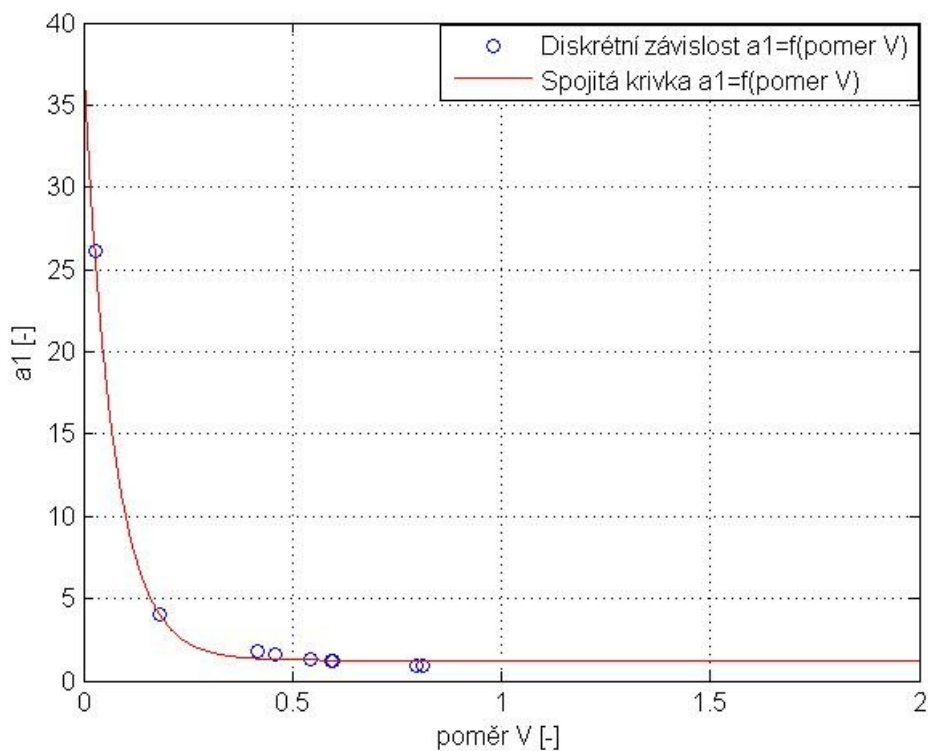
Krabicový graf vykazuje rozložení hodnot poměrů objemů. Nejvíce sledovaných hodnot je soustředěno v rozmezí 0.0001 – 5.5. Medián tohoto rozdělení je 1.98. Optimalizace funkce BED je tentokrát zvlášť pro každý poměr sledovaných objemů, v každém takovémto kroku je výstupem optimalizace hodnoty parametrů  $a_1$  a  $a_2$ . Grafickou interpretací je potom diskrétní závislost  $a_1 = f(tpv_1 / tpv_2)$  a  $a_2 = f(tpv_1 / tpv_2)$ . Aby bylo možné určení těchto koeficientů pro libovolnou hodnotu  $tpv_1 / tpv_2$ , bude snahou tyto diskrétní závislosti proložit spojitou hladkou křivkou, k čemuž je využívána numerická metoda nejmenších čtverců.



obr 25. Krabicový graf pro rozložení hodnot poměru ozařovaných objemů

### 9.6.2 Funkční závislosti pro koeficienty optimalizace $a_1$ a $a_2$

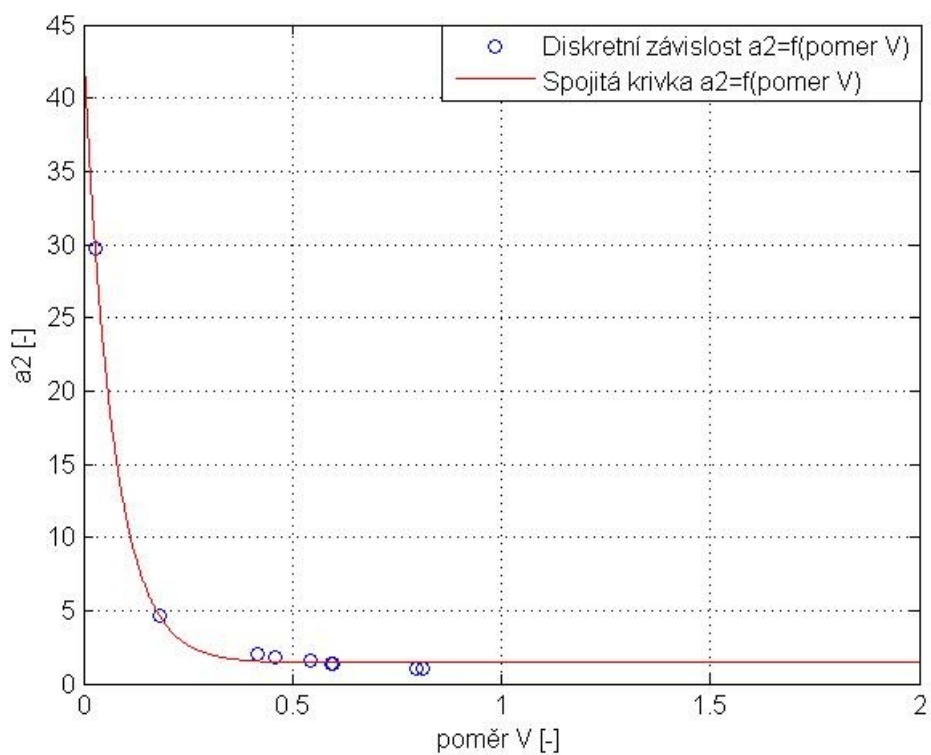
Na následujících grafech jsou vyobrazeny diskrétní závislosti koeficientů optimalizace  $a_1$  a  $a_2$  v závislosti na poměru ozařovaných objemů. Uvedené diskrétní závislosti vykazují exponenciální charakter. Druhou křivkou je spojitě proložení diskrétních hodnot spojitou funkční závislostí.



obr 26. Exponenciální závislost pro  $a_1=f(\text{pomer } V)$

Uvedená exponenciální závislost velmi dobře kopíruje diskrétní rozložení hodnot. Jsou zde patrné jen velmi malé difference mezi spojitou křivkou a diskrétními hodnotami. Tato křivka je dána explicitním vyjádřením:

$$a_1 = 1,253 + 36,39e^{-14,11 \cdot (tpv_1/tpv_2)} \quad (1.20)$$



**obr 27. Exponenciální závislost pro  $a_2=f(\text{pomer } V)$**

Tak jako v předchozím případě exponenciální závislost pro parametr  $a_2$  velmi dobře kopíruje diskrétní rozložení hodnot. V tomto případě je tato křivka dána vztahem:

$$a_2 = 1,428 + 42,15e^{-14,12 \cdot (tpv_1/tpv_2)} \quad (1.21)$$

## 10. TESTOVÁNÍ MODELU BED NA PACIENTSKÝCH DATECH

V této kapitole je provedeno testování modelu BED z kapitoly 8 na reálných patientských datech. Je zde k dispozici 10 pacientů, na kterých se model BED pro simultánní ozařování bude testovat. U všech pacientů jsou zaznamenány ozařované objemy:  $tpv1$  a  $tpv2$ , dávky, aplikované na 1 frakci, kterými tito pacienti byli ozařováni  $d_1$  a  $d_2$  a čas, po který docházelo k ozařování:  $T$ .

### 10.1 Testovací data

$tpv1$ [mm <sup>3</sup> ]	$tpv2$ [mm <sup>3</sup> ]	$D_1$ [cGy]	$D_2$ [cGy]	$T$ [dny]
398,3	460,2	5566	7002	36
269,9	249,4	5500	7001	38
471,7	235,7	5585	7248	37
791,8	642,7	5771	5451	41
269,3	85	5501	7250	36
446,9	239	5530	7019	36
389,4	237,5	5619	7016	37
550,8	131,9	5667	7006	36
301,4	299,7	5757	7264	39
514,6	131,5	1103	7001	38

tab 22. Testovací data 10 pacientů

Výchozí model BED pro simultánní ozařování je dán jako vážený součet dílčích příspěvků BED, které odpovídají ozařovaným objemům a aplikovaným dávkám.

Rovnice modelu BED:

$$BED = e^{-a_1 \frac{tpv_1}{tpv_2}} \left( D_1 \left( 1 + d_1 \frac{\beta}{\alpha} \right) - \gamma(T - T_K) \right) + e^{-a_2 \frac{tpv_1}{tpv_2}} \left( D_2 \left( 1 + d_2 \frac{\beta}{\alpha} \right) - \gamma(T - T_K) \right) \quad (1.22)$$

kde  $a_1$ ,  $a_2$  – jsou koeficienty optimalizace.

$\alpha$ ,  $\beta$  – jsou koeficienty radiosenzitivity.

$\gamma$  – je dávka, kompenzující proliferaci klonogenních buněk.

$T_k$  – je čas, kdy dochází k depopulaci klonogenních buněk.



Hodnoty výše uvedených parametrů jsou stanoveny na základě matematické optimalizace, uvedené v kapitole 9.

$\alpha$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\beta$ [Gy <sup>-1</sup> ]	$\gamma$ [Gy]	Tk [dny]	a1 [-]	a2 [-]
0,11	0,01	0,9	21	4	0,065

**tab 23. Optimalizované parametry**

## 10.2 Výpočet modelu BED

**Příklad výpočtu pro jednoho pacienta:**

$$tpv1 = 398,3 \text{ mm}^3$$

$$tpv2 = 460,2 \text{ mm}^3$$

$$D_1 = 55,66 \text{ Gy}$$

$$D_2 = 70,02 \text{ Gy}$$

$$d_1 = 1,1132 \text{ Gy}$$

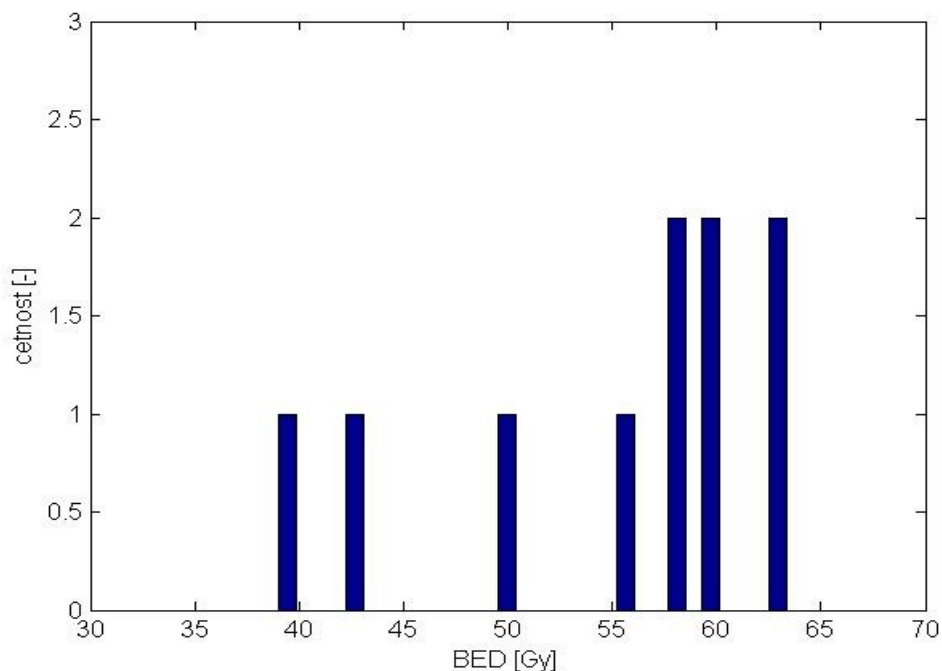
$$d_2 = 1,4004 \text{ Gy}$$

Dosazení do rovnice 1.16 :

(1.23 )

$$\begin{aligned}
 BED &= e^{-4 \cdot \frac{398,3}{460,2}} \left( 55,66 \left( 1 + 1,11 \cdot \frac{0,01}{0,11} \right) - 0,9 \cdot (36 - 21) \right) + e^{-0,065 \cdot \frac{398,3}{460,2}} \\
 &\quad * \left( 70,02 \cdot \left( 1 + 1,4004 \cdot \frac{0,01}{0,11} \right) - 0,9 \cdot (36 - 21) \right) \\
 &= 63,27 \text{ Gy}
 \end{aligned}$$

Hodnota parametru BED je kalkulována pro každého pacienta zvlášť, na základě uvedených reálných dat v tabulce 22. Histogram ukazuje rozložení hodnot parametru BED. Je důležité, že téměř všechny hodnoty leží pod hranicí 61 Gy, což je považováno za velmi dobrý terapeutický efekt a zároveň za přijatelnou míru toxicity pro ozařovaného pacienta.

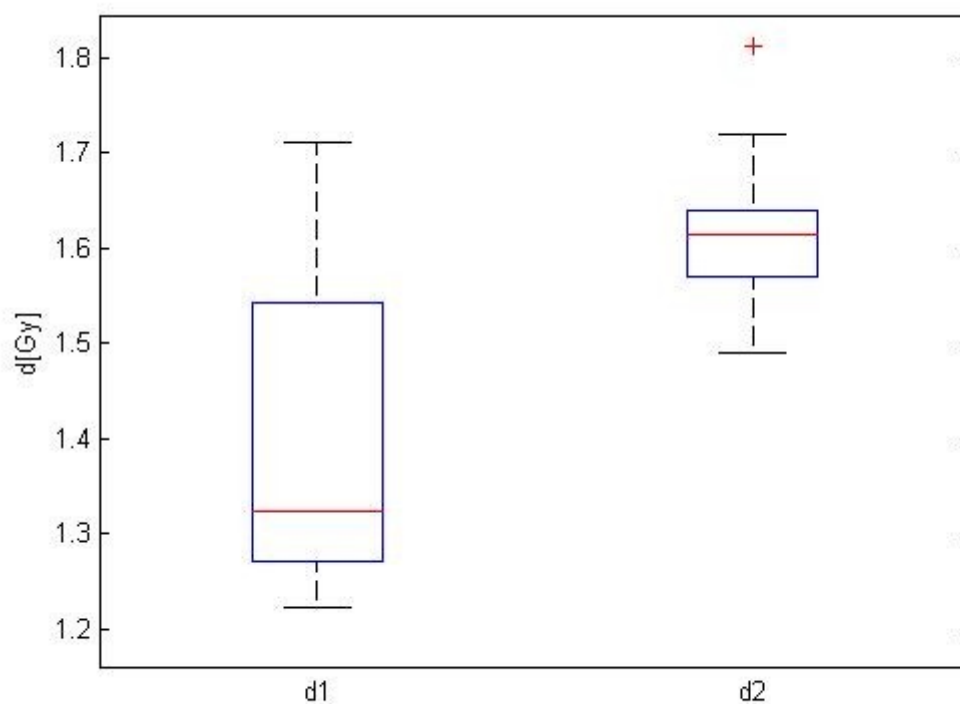


**obr 28. Histogram modelu BED pro simultánní ozařování na testovacích datech**

### 10.3 Predikce dávek pro simultánní ozařování pro testovací data

Zde je popsán vývoj modelu BED pro testovací data 10 pacientů. Tak jako v kapitole 9. jsou dílčí dávky  $d_1$  a  $d_2$  zvyšovány v lineárních krocích, přičemž hodnota parametru BED je sledována až do tzv. šedé zóny. Tímto je vymezena predikce maximálních možných přípustných dávek.

Na následujících krabicových grafech je znázorněno rozložení predikovaných hodnot aplikovaných dávek. Pro dávku  $d_1$  je patrné širší rozpětí, než pro dávku  $d_2$ . Toto širší rozpětí také ukazují kvantilové charakteristiky. Pro dávku  $d_1$  je interkvartilové rozpětí 0,27 Gy. Naopak pro dávku  $d_2$  to je 0,069 Gy. Vyšší posun je zde také v mediánu, kde mezi oběma dávkami je rozdíl 0,29 Gy.



**obr 29. Krabicové grafy pro predikované dávky  $d_1$  a  $d_2$**

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,27	1,54	0,27	1,32

**tab 24. Kvantilové charakteristiky pro predikci  $d_1$**

Dolní kvartil [Gy]	Horní kvartil [Gy]	Interkvartilové rozpětí [Gy]	Medián [Gy]
1,57	1,63	0,069	1,61

**tab 25. Kvantilové charakteristiky pro predikci  $d_1$**

## ZÁVĚR

Tato diplomová práce měla za úkol stanovení modelu BED pro simultánní ozařování dvou objemů nádorů  $tpv_1$  a  $tpv_2$  a možnou predikci aplikovaných dávek na tyto objemy  $d_1$  a  $d_2$ . Model BED je zde řešen jako vážený součet dvou příspěvků BED, které odpovídají ozařovaným nádorům. Konkrétní řešení je provedeno na reálných onkologických datech od 70 pacientů.

V kapitole 8 je rozebrán návrh tohoto modelu, kde jeho váhové koeficienty jsou řešeny jako obecné konstanty, vycházející z optimalizační procedury, na základě které je tento model řešen. Dle klinických předpokladů je zavedeno omezení, aby hodnota parametru BED spadala pod hranici 61 Gy, což je považováno za velmi dobrý terapeutický efekt a zároveň únosnou míru toxicity.

V kapitole 9 je model BED pro simultánní ozařování doplněn o vliv ozařovaných objemů  $tpv_1$  a  $tpv_2$ . Poměr objemů zde představuje váhové členy modelu BED. V tomto výsledném modelu je střední hodnota 54,85 Gy a směrodatná odchylka 13,86 Gy. Data jsou dobře soustředěna kolem optimalizované hodnoty, což dokládá i medián, který činí 56,49 Gy.

Druhá část analýzy je soustředěna na vývoj modelu BED, který může sloužit jako podklad pro predikci možného zvýšení aplikovaných dávek, kdy hodnota BED bude spadat do tzv. šedé zóny, což je předpoklad zvýšení hodnoty parametru BED o 15%. Tato predikce byla vytvořena na reálných datech. Pro aplikovanou dávku  $d_1$  byla vyhodnocena střední hodnota zvýšení o 21,31 % a pro dávku  $d_2$  tento údaj činil 18,41 %. Z hlediska rozkolísání dat je na tom lépe predikce dávky  $d_1$ , kde směrodatná odchylka činí 11,22 %, u druhé dávky tomu je 14,78 %.

Poslední část analýzy se věnuje modelování poměru ozařovaných objemů  $\frac{tpv_1}{tpv_2}$  na koeficientech optimalizace  $a_1$  a  $a_2$ . Tato závislost je důležitá proto, aby pro libovolné hodnoty poměru ozařovaných objemů bylo možné určit zmiňované koeficienty. Byly vytvořeny diskrétní funkce  $a_1 = f\left(\frac{tpv_1}{tpv_2}\right)$  a  $a_2 = f\left(\frac{tpv_1}{tpv_2}\right)$ . Tyto diskrétní hodnoty jsou proloženy spojitými křivkami exponenciálního průběhu. Obě dvě křivky vykazují konvexní charakter, zásadním rozdílem je jejich strmost, z tohoto hlediska je strmější závislost pro  $a_2$ .

Poslední kapitola této diplomové práce je věnována ověření modelu BED na testovacích datech. Je zde k dispozici vzorek dat od deseti pacientů. Rozložení hodnot pro testovací data koresponduje s modelem z kapitoly 9. Veškerá data leží pod hranicí 61 Gy. Pro testovací data je vyhodnocena predikce dávek. Medián pro dávku  $d_1$  je 1,32 Gy a pro dávku  $d_2$  je 1,61 Gy. Dávka  $d_2$  vykazuje užší pásmo predikovaných hodnot, kde interkvartilové rozpětí je 0,069 Gy, naopak u dávky  $d_1$  je toto pásmo 0,27 Gy.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY:

- [1] URL: <<http://www.astronuklfyzika.cz/>> [citováno 11. prosince 2012].
- [2] FELTL, David, CVEK, Jakub. *Klinická radiologie*. 1st ed. Havlíčkův Brod: TOBIÁŠ, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
- [3] GLADSTEIN, Eli. Personal thoughts on normal tissue tolerance, or, what the textbooks don't tell you. In *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA, 2001. s. 1185 - 1189
- [4] FOWLER, Jack - HARARI, Paul - LEBORGNE, Felix - LEBORGNE, José. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. In *Radiotherapy & oncology*. Department of Human Oncology K4/316, University of Wisconsin, 600 Highland Ave., Madison, WI 53792, USA, Department of Radiation Oncology, Instituto de Radiologia y Centro de Lucha Contra el Cancer, Hospital Pereira Rossell, and Hospital Italiano, 11100 Montevideo, Uruguay, 2003. s. 161 - 168
- [5] FOWLER, Jack. Sensitivity analysis of parameteres in linear - quadratic radiobiologic modeling. In *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Departments of Human Oncology and Medical Physics, School of Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI, 2009. s. 1532 - 1537
- [6] BRENER, D. - HLATKY, L. - HAHNFELDT, P. - HUANG, Y. - SACHS, K. The linear - quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time - dose relationships. In Center for Radiological Research, Columbia University, 630 West 168th Street, New York, New York 10032, Center for Radiation Therapy, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115 and *Departments of Mathematics and Physics, University of California, Berkeley, California 94720*, 1998. s. 83 - 91
- [7] VALKOUN, P. *Numerické metody nepodmíněné minimalizace*. Brno, 2010. 79 s. Diplomová práce na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity. Vedoucí diplomové práce prof. RNDr. Ondřej Došlý, DrSc.
- [8] TURZÍK, Daniel. *Matematika III: základy optimalizace*, 3. vyd. VŠCHT Praha: 2006. ISBN: 80-7080-363-0

## **SEZNAM PŘÍLOH**

- I. Algoritmus pro optimalizaci funkce BED bez vlivu objemů**
- II. Algoritmus pro optimalizaci funkce BED s využitím objemů  $tpv1$  a  $tpv2$**
- III. Stanovení predikce vývoje modelu BED**

